

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

جامعة أبي بكر بلقايد - تلمسان

Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen –

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



## **MEMOIRE**

Présenté pour l'obtention du **diplôme de DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Par:** ALLAL Samia Hind & TALEB Amel

### **Sujet**

**LA POLYPHARMACIE ANTIPSYCHOTIQUE**  
**Étude comparative des toxicités hématologique et métabolique entre la monothérapie et la polythérapie antipsychotiques au service de Psychiatrie du CHU de Tlemcen, Algérie**

**Encadré par :** Pr. RAHOUI Asmaa

Soutenu publiquement, le 20/09/2021, devant le jury composé de :

BOUCIF Hassane

RAHOUI Asmaa

BOUKENKOUL Wafaa

GUENDOZ Souad

Professeur en Psychiatrie

Professeur en Psychiatrie

Maitre-assistante en

Hémobiologie

Maitre-assistante en

Pharmacologie

Président

Directrice de mémoire

Examinatrice

Examinatrice

## **Remerciements et Dédicaces**

Nous tenons à remercier le médecin et Professeur Rahoui Asmaa, qui nous a fait l'honneur de nous encadrer durant la réalisation de ce travail, qui nous a accueilli les bras ouverts au sein du service de Psychiatrie et qui nous a fait aimer encore plus cette spécialité.

Nous souhaitons, d'une part, remercier le Professeur Boucif, Chef de service de Psychiatrie pour son accueil et soutien, sans lesquels, nous n'aurions pas pu réaliser ce travail.

D'autre part, nous remercions toute l'équipe du service de psychiatrie, les médecins particulièrement Dr. Inal et toute l'équipe paramédicale qui ont été d'une très grande aide.

Nous voulons, ensuite, remercier les cheffes de service des laboratoires d'hémobiologie et de biochimie, Pr. Taouli et Dr. Brixi, grâce à qui nous avons pu réaliser les analyses nécessaires à notre étude.

Un grand merci à tous les membres du jury, pour leurs temps et leurs savoir-faire.

Je dédie ce travail à toute ma famille et mes amis, qui ont fait de cette expérience une aventure mémorable.

A mon cher père, qui m'a inculqué toutes les bonnes valeurs du travail, du sérieux et de la vie. Sans lui, je ne serai pas là aujourd'hui.

A ma chère mère, qui m'a épaulée et encouragée au long de toute cette année et toutes celles qui l'ont précédé.

Merci à vous, Maman, Papa, pour votre ton temps, votre patience, votre éducation, votre confiance et votre amour.

A mes chères sœurs, Nawal, Mimo, Yasmine, qui ont toujours été une grande source d'inspiration et de motivation. Sans elles, je ne serai pas la femme que je suis aujourd'hui.

A mes chers amis, Amina, Imad, Nihel, Chakib, Zaki, Yassine, Lilya, Djamil, Hind, Abderahmene, Narimene, Farah, Hanaa. Tout ce chapitre universitaire n'aurait jamais été le même sans vous.

A mon binôme, ma chère amie, Amel, qui, par grand chance, a été à mes côtés depuis le tout premier jour dans ce grand amphithéâtre qui nous impressionnait encore à l'époque. On l'a fait, on peut être fières de nous.

**ALLAL Samia-Hind**

Je dédie ce modeste travail tout d'abord à mes grands-parents : Ba, Ma je n'oublierai jamais tout ce que vous avez fait pour moi depuis mon premier jour à l'école jusqu'à ce jour vous m'avez épaulé, encouragés, vous m'avez montré le chemin de la réussite, vous m'avez inculqué les bonnes valeurs et vous avez fait de moi la femme que je suis aujourd'hui et dont vous pouvez être fières ; tous les mots ne suffiront pas pour vous exprimer ma gratitude et mon amour.

A mes parents : Papa, Maman, je vous remercie pour votre soutien, votre présence à mes côtés, je vous remercie pour l'éducation que vous m'avez donnée, du temps précieux que vous avez consacré pour faire de moi ce que je suis aujourd'hui.

A mes sœurs Wassila, Ikram et à mon frère Riad, je ne vous remercierais jamais assez pour votre présence à mes côtés dans les moments les plus difficiles, vous avez toujours été une source d'inspiration pour moi.

A mon mari, mon bras droit, je te remercie pour ta patience, ton soutien et ton encouragement, merci d'être toujours présent quand j'ai besoin de toi.

A ma famille, mes amis, A mes beaux-parents, merci pour votre soutien et votre aide.

Je dédie, aussi, ce travail à la personne la plus chère à mon cœur, ma fille, Lyna, je ne pourrais jamais assez remercier Dieu de m'avoir donné ce merveilleux petit ange.

A mon binôme, Hindouya, ces 6 dernières années n'auront jamais été les mêmes sans toi, ma co-équipière d'étude, tu m'as toujours motivé, et aidé à aller de l'avant, merci d'être présente dans ma vie.

**TALEB Amel**

# TABLE DES MATIÈRES

Liste des acronymes et abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

## CHAPITRE I : LES ANTIPSYCHOTIQUES

INTRODUCTION.....	2
1. LES PSYCHOTROPES.....	4
1.1. Définition d'un psychotrope .....	4
1.2. Classification des psychotropes .....	4
1.2.1. Psycholeptiques.....	4
1.2.2. Psychoanaleptiques .....	4
1.2.3. Psychodysleptiques.....	5
2. LES ANTIPSYCHOTIQUES.....	6
2.1. Historique des antipsychotiques .....	6
2.2. Rappel sur les voies du système nerveux.....	7
2.2.1. Voie dopaminergique .....	7
2.2.2. La voie glutamatergique .....	8
2.2.3. Le système cholinergique.....	8
2.2.4. La voie sérotoninergique.....	9
2.3. Pharmacocinétique des antipsychotiques .....	10
2.3.1. Absorption .....	10
2.3.2. Distribution .....	10
2.3.3. Métabolisme.....	10
2.3.4. L'élimination .....	11
2.4. Effets thérapeutiques des antipsychotiques.....	11
2.4.1. Délai d'apparition des effets recherchés.....	12
2.5. Classification des antipsychotiques.....	12
2.6. Les antipsychotiques de première génération.....	15
2.6.1. Classification chimique.....	15
2.6.2. Mécanisme d'action.....	16
2.6.3. Effets indésirables .....	16
2.7. Les antipsychotiques de deuxième génération.....	22
2.7.1. Classification chimique.....	22
2.7.2. Mécanisme d'action.....	23

2.7.3.	Effets indésirables .....	23
2.8.	Les antipsychotiques à action prolongées .....	28
2.9.	Les interactions médicamenteuses les plus fréquentes avec les antipsychotiques et leurs contre-indications .....	28
2.9.1.	Les interactions médicamenteuses .....	28
2.9.2.	Les contre- indications .....	29
3.	ÉTUDES LIEES AUX RISQUES D'UTILISATION D'UNE POLYTHERAPIE D'ANTIPSYCHOTIQUES.....	30
4.	RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.....	31
4.1.	L'exploration des fonctions hématologiques.....	31
4.1.1.	Les globules rouges, hématies ou érythrocytes .....	31
4.1.2.	Les globules blancs ou leucocytes .....	31
4.1.3.	Les plaquettes.....	32
4.2.	L'exploration des fonctions biochimiques .....	32
4.2.1.	Les triglycérides .....	32
4.2.2.	Le cholestérol.....	33
4.2.3.	Les transaminases ASAT/ALAT .....	33
4.2.4.	La glycémie .....	35
4.2.5.	L'urée et la créatinine : .....	36
5.	ROLE DU PHARMACIEN.....	39
5.1.	Rôle du pharmacien dans l'accueil du patient de psychiatrie .....	39
5.2.	Rôles du pharmacien dans le cadre de l'éducation à la santé et l'éducation thérapeutique.....	39
<b>CHAPITRE II : PARTIE PRATIQUE</b>		
1.	TYPE, CONTEXTE ET PERIODE DE L'ETUDE : .....	41
2.	OBJECTIFS.....	41
3.	POPULATION D'ETUDE.....	41
3.1.	Les critères d'inclusion.....	41
3.2.	Les critères de non inclusion .....	41
3.3.	Les critères de jugement.....	42
3.3.1.	Critères hématologiques .....	42
3.3.2.	Critères biochimiques .....	42
3.3.3.	Critères cliniques .....	42
4.	LES ETAPES PRÉ-ANALYTIQUES.....	43
4.1.	Fiche d'enquête individuelle.....	43
4.2.	Moyens humains et matériels .....	43
4.2.1.	Ressources humaines.....	43
4.2.2.	Matériel de prélèvement.....	43

4.2.3.	Matériel d'analyse.....	44
4.2.4.	Matériels biologiques.....	48
4.2.5.	Autres.....	48
4.3.	Le déroulement de l'étude.....	49
4.3.1.	Transport.....	49
4.3.2.	Centrifugation et conservation.....	49
5.	L'ETAPE ANALYTIQUE.....	49
5.1.	Analyse statistique.....	50
5.1.1.	Variables qualitatives.....	50
5.1.2.	Variables quantitatives : .....	50

### CHAPITRE III : RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

1.	DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	52
1.1.	Répartition selon le sexe.....	52
1.2.	Répartition selon l'âge.....	52
1.3.	Répartition selon l'IMC.....	53
1.4.	Répartition selon l'activité professionnelle.....	54
1.5.	Répartition selon le niveau d'instruction.....	54
1.6.	Répartition selon l'état civil.....	54
1.7.	Répartition selon le diagnostic médical.....	55
1.8.	Répartition selon l'hospitalisation.....	55
1.9.	Répartition selon les habitudes toxiques.....	55
1.10.	Répartition selon le type de prescription.....	56
1.10.1.	Répartition du groupe 1 selon le sexe.....	57
1.10.2.	Répartition du groupe 1 selon l'âge.....	57
1.10.3.	Répartition du groupe 1 selon l'IMC.....	58
1.10.4.	Répartition du groupe 1 selon les antipsychotiques les plus prescrits.....	58
1.10.5.	Répartition du groupe 1 selon la présence des effets indésirables.....	59
1.10.6.	Répartition du groupe 1 selon le taux de glycémie à jeun.....	60
1.10.7.	Répartition du groupe 1 selon le taux des TG.....	60
1.10.8.	Répartition du groupe 1 selon le taux de cholestérol.....	61
1.10.9.	Répartition du groupe 1 selon le taux des transaminases (ASAT/ALAT).....	62
1.10.10.	Répartition du groupe 1 selon le taux de l'Urée/Créatinine.....	63
1.10.11.	Répartition du groupe 1 selon le bilan hématologique (FNS).....	64
1.10.12.	Répartition du groupe 2 selon le sexe : .....	66
1.10.13.	Répartition du groupe 2 selon l'âge.....	66

1.10.15.	Répartition du groupe 2 selon les antipsychotiques les plus prescrits .....	67
1.10.16.	Répartition du groupe 2 selon la présence des effets indésirables cliniques .....	68
1.10.17.	Répartition du groupe 2 selon le taux de glycémie à jeun.....	68
1.10.18.	Répartition du groupe 2 selon le taux des TG.....	69
1.10.19.	Répartition du groupe 2 selon le taux de cholestérol .....	69
1.10.20.	Répartition du groupe 2 selon le taux des transaminases (ASAT/ALAT) .....	70
1.10.21.	Répartition du groupe 2 selon le taux de l'Urée/Créatinine .....	71
1.10.22.	Répartition du groupe 2 selon le bilan hématologique (FNS) .....	71
2.	DISCUSSION DES RESULTATS .....	74
2.1.	Description de la population.....	74
2.2.	Description de la population selon le sexe.....	74
2.3.	Description de la population selon l'âge.....	74
2.4.	Description de la population selon l'IMC.....	74
2.5.	Description de la population selon les effets indésirables cliniques .....	75
2.6.	Description de la population selon les taux de lipides .....	75
2.7.	Description de la population selon le taux de glycémie à jeun : .....	75
2.8.	Description de la population selon le taux des transaminases : .....	76
2.9.	Description de la population selon le taux de l'Urée/Créatinine : .....	76
2.10.	Description de la population selon le bilan hématologique FNS : .....	76
ANNEXES : .....		81
Bibliographie.....		83



## LISTE DES ACRONYMES ET DES ABREVIATIONS

**CHU** : Centre hospitalo-universitaire

**TAG** : Trouble Anxiété Généralisé

**TP** : Trouble Panique

**TOC** : Troubles Obsessionnels Compulsifs

**TSPT** : Trouble de Stress Post-Traumatique

**RCPG** : Récepteurs couplés à la protéine G

**NMDA** : Acide N-méthyl-D-aspartique

**AMPA** :  $\alpha$ -amino-3- hydroxy-5-méthyl isoxazol-4-propionate

**5-HT** : Récepteurs 5-hydroxytryptamine

**NRL** : Neuroleptique

**H1** : Récepteur histaminique

**GH** : Hormone de croissance

**TSH** : Hormone thyroïdienne

**LHRH** : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

**hERG** : Human Ether-à-go-go-Related Gene, canal potassique

**DSM-V** : Cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

**CPK** : La créatine phosphokinase

**HDL** : Lipoprotéine de haute densité

**PAS** : Pression artérielle systolique

**PAD** : Pression artérielle diastolique

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

**APT** : antipsychotiques typiques

**APA** : antipsychotiques atypiques

**TG** : Triglycérides

**LDL** : Lipoprotéine de basse densité

**ASAT/ TGO** : Aspartate aminotransférases

**ALAT/ TGP** : Alanine aminotransférases

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**EDTA** : Acide éthylène diamine tétra-acétique

**FNS** : Formule de numération sanguine

**IMC** : Indice de masse corporelle

**Mmol** : milli mole.

**D.C.I** : Dénomination commune internationale.

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché.

**ADME** : Administration, Distribution, Métabolisme, Élimination.

**G** : Gramme

**L** : Litre

**U** : Unité internationale

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1** : Tableau récapitulatif des indications et des principaux effets indésirables des antipsychotiques.

**Tableau 2** : Récapitulatif des neuroleptiques à action prolongée.

**Tableau 3** : Normes des taux d'ASAT dans le sang.

**Tableau 4** : Normes des taux d'ALAT dans le sang.

**Tableau 5** : Normes des taux de créatinine dans le sang.

**Tableau 6** : Répartition de la population selon le sexe et les tranches d'âge.

**Tableau 7** : Normes de l'IMC.

**Tableau 8** : Répartition de la population selon l'IMC.

**Tableau 9** : Répartition de la population selon l'activité professionnelle.

**Tableau 10** : Répartition de la population selon le niveau d'instruction.

**Tableau 11** : Répartition de la population selon l'état civil.

**Tableau 12** : Répartition de la population selon le diagnostic médical.

**Tableau 13** : Répartition de la population selon le taux d'hospitalisation.

**Tableau 14** : Répartition de la population selon les habitudes toxiques.

**Tableau 15** : Répartition du groupe 1 selon le sexe.

**Tableau 16** : Répartition du groupe 1 selon l'âge.

**Tableau 17** : tableau récapitulatif des principaux effets indésirables associés à chaque molécule.

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1.1 :** Les types de psychotropes.

**Figure 1.2 :** Évolution des traitements des troubles psychotiques depuis les années 30.

**Figure 1.3 :** Les voies du système nerveux.

**Figure 1.4 :** Les principes du système ADME.

**Figure 1.5 :** Classification clinique des neuroleptiques selon un axe vertical en quatre groupes.

**Figure 1.6 :** Allongement de l'espace QT.

**Figure 1.7 :** Allongement de l'espace QT dans un ECG dans le cas des neuroleptiques.

**Figure 2.1 :** Intérieur de l'automate des paramètres biochimiques.

**Figure 2.2 :** Intérieur de l'automate de la FNS.

**Figure 3.1 :** Répartition de la population selon le sexe.

**Figure 3.2 :** Répartition de la population selon l'âge.

**Figure 3.3 :** Répartition de la population selon le type de prescription.

**Figure 3.4 :** Répartition du groupe 1 selon l'IMC.

**Figure 3.5 :** Répartition du groupe 1 selon la molécule prescrite.

**Figure 3.6 :** Répartition du groupe 1 selon les effets indésirables cliniques.

**Figure 3.7 :** Répartition du groupe 1 selon le taux de glycémie à jeun.

**Figure 3.8 :** Répartition du groupe 1 selon le taux de triglycérides.

**Figure 3.9 :** Répartition du groupe 1 selon la cholestérolémie.

**Figure 3.10 :** Répartition du groupe 1 selon le taux d'ASAT.

**Figure 3.11 :** Répartition du groupe 1 selon le taux d'ALAT.

**Figure 3.12 :** Répartition du groupe 1 selon le taux de l'Urée.

**Figure 3.13** : Répartition du groupe 1 selon le taux de Créatinine.

**Figure 3.14** : Répartition du groupe 1 selon le taux d'hémoglobine.

**Figure 3.15** : Répartition du groupe 1 selon le taux de neutrophiles.

**Figure 3.16** : Répartition du groupe 1 selon le taux de l'éosinophiles.

**Figure 3.17** : Répartition du groupe 1 selon le taux de lymphocytes.

**Figure 3.18** : Répartition du groupe 2 selon le sexe.

**Figure 3.19** : Répartition du groupe 2 selon l'âge.

**Figure 3.20** : Répartition du groupe 2 selon l'IMC.

**Figure 3.21** : Répartition du groupe 2 selon les antipsychotiques les plus prescrits

**Figure 3.22** : Répartition du groupe 2 selon la présence des effets indésirables cliniques.

**Figure 3.23** : Répartition du groupe 2 selon le taux de glycémie à jeun.

**Figure 3.24** : Répartition du groupe 2 selon le taux des triglycérides.

**Figure 3.25** : Répartition du groupe 2 selon le taux de cholestérol.

**Figure 3.26** : Répartition du groupe 2 selon le taux de l'ASAT

**Figure 3.27** : Répartition du groupe 2 selon le taux de l'ALAT.

**Figure 3.28** : Répartition du groupe 2 selon le taux de l'Urée.

**Figure 3.29** : Répartition du groupe 2 selon le taux de la Créatinine.

**Figure 3.30** : Répartition du groupe 2 selon le taux d'hémoglobine.

**Figure 3.31** : Répartition du groupe 2 selon le taux de neutrophiles.

**Figure 3.32** : Répartition du groupe 2 selon le taux de lymphocytes.

**Figure 3.33** : Répartition du groupe 2 selon le taux de l'éosinophiles.

# INTRODUCTION



De nos jours, la médecine psychiatrique passe par différents stades d'évolution, des molécules psychotropes les plus développées aux psychothérapies innovantes les plus avancées. De ce fait, le choix des traitements les plus adéquats pour chaque patient, aussi difficile était-il auparavant, devient de plus en plus accessible et évident.

Ceci dit, la base du traitement psychiatrique reste toujours, en premier lieu, l'utilisation des psychotropes et ceci depuis leur apparition et malgré les effets indésirables qu'ils présentent. L'une des classes les plus importantes de psychotropes et la plus utilisée dans le traitement des psychoses, est celle des antipsychotiques. Les antipsychotiques sont des médicaments dont les effets thérapeutiques reposent principalement sur leur action sur le système dopaminergique. Ce dernier joue un rôle dans la régulation de la vie émotionnelle, le contrôle de la motivation, la modulation de la perception, ainsi que dans l'organisation des comportements adaptatifs. Ces domaines sont perturbés dans les psychoses, en particulier dans la schizophrénie qui représente la première indication de l'utilisation des antipsychotiques.

La révolution thérapeutique que ces médicaments ont apportée au traitement des maladies psychiatriques n'est nullement négligeable, cependant, ils présentent de nombreux effets secondaires dont l'hyposialie, les dyskinésies tardives, les tremblements, l'akathisie. Les étiologies sont nombreuses, dominées majoritairement par les propriétés antagonistes dopaminergiques et anticholinergiques des antipsychotiques. Parmi les effets indésirables des antipsychotiques, il y a, parfois, des perturbations au niveau des bilans hématologiques et métaboliques (diabète, prise de poids) ; d'où la nécessité de la prescription de ces mêmes bilans au patient avant toute prescription aux antipsychotiques.

En général, l'utilisation d'une polythérapie d'antipsychotiques est découragé en clinique. Mais, théoriquement, elle peut être justifiée par de nombreuses raisons, comme le traitement de différents types de symptômes (symptômes cognitifs ou négatifs), ou le traitement de différentes comorbidités (anxiété, dépression, insomnie).

En considérant les effets indésirables (toxicité hématologique et métabolique) des antipsychotiques cités précédemment, et en se basant sur nos observations au niveau du service de psychiatrie du CHU de Tlemcen, qui indiquent que la prescription de plus d'une molécule d'antipsychotique est un phénomène très fréquent, notre hypothèse serait que l'association de plusieurs antipsychotiques pourrait engendrer plus d'effets indésirables hématologiques et métaboliques, qu'en cas de monothérapie.

# 1

## PARTIE THÉORIQUE : LES ANTIPSYCHOTIQUES

---



## 1. LES PSYCHOTROPES

### 1.1. Définition d'un psychotrope

On définit un psychotrope par toute molécule capable de modifier l'activité du système nerveux central dans le sens de l'augmentation, la diminution ou la perturbation de la vigilance et/ou l'humeur de l'individu.

### 1.2. Classification des psychotropes

Les psychotropes se ramifie en trois grandes classes selon Delay et Deniker :

#### 1.2.1. Psycholeptiques

Ce sont des médicaments qui freinent l'activité psychique.

##### 1.2.1.1. Les psycholeptiques agissant sur la vigilance (Nooleptiques/Hypnotiques)

Ils sont prescrits en cas d'insomnie et provoquent et/ou maintiennent un sommeil normal, c'est-à-dire avec conservation des cycles de sommeil. Les somnifères les plus prescrits, notamment pour des durées longues, appartiennent à la famille des benzodiazépines. En traitement prolongé, certains d'entre eux sont susceptibles de provoquer une dépendance.

##### 1.2.1.2. Les psycholeptiques agissant sur l'humeur (Thymoleptiques)

**1.2.1.2.1. Les neuroleptiques :** Ce sont des médicaments utilisés pour traiter les maladies psychiatriques, notamment et principalement dans le cas de psychoses. Ces produits n'entraînent pas de dépendance, mais un certain nombre d'effets indésirables tels que : somnolence, mouvements anormaux et incontrôlés, hypotensions, prise de poids, développement de la poitrine chez l'homme, etc.

**1.2.1.2.2. Les tranquillisants :** Ils sont prescrits pour diminuer l'angoisse et les manifestations de l'anxiété. On y trouve principalement les benzodiazépines. Tout comme les somnifères, ils peuvent induire une dépendance en traitement prolongé. En revanche, ils sont souvent plus forts qu'eux.

#### 1.2.2. Psychoanaleptiques

Ce sont les médicaments qui stimulent l'activité psychique.

### 1.2.2.1. Les psychoanaleptiques agissant sur la vigilance (Nooanaleptiques)

### 1.2.2.2. Les psychoanaleptiques agissant sur l'humeur (Thymoanaleptiques ou antidépresseurs)

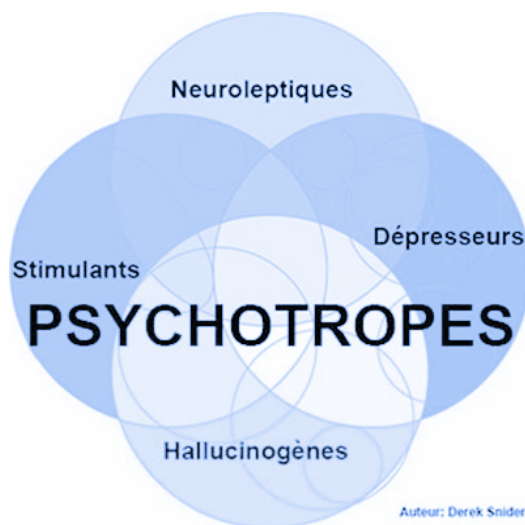
Ce sont les substances susceptibles d'améliorer l'humeur déprimée dans ces manifestations cliniques les plus graves, en agissant sur l'ensemble du syndrome dépressif. Ils existent plusieurs classes d'antidépresseurs, à savoir :

- Les antidépresseurs tricycliques (ou imipraminiques)
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).
- Les nouveaux types d'antidépresseurs (inhibiteurs de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA).

### 1.2.3. Psychodysléptiques

Ces sont les molécules qui modifient l'activité psychique.

Ils sont représentés par les hallucinogènes et les onirogènes. Cette dernière catégorie désigne toutes les substances qui perturbent l'activité mentale et la vigilance, c'est-à-dire les drogues illicites. Elles ne sont, bien-sûr, pas utilisées comme médicaments et provoquent une dépendance.



**Figure 1.1** : Les types de psychotropes (Derek Snider)

## 2. LES ANTIPSYCHOTIQUES

Les antipsychotiques, aussi appelés neuroleptiques, et qui sont des agonistes des récepteurs D2, sont des psychotropes qui ont un effet psycholeptique, c'est-à-dire responsable de sédation ; ils réduisent les psychoses (les accès maniaques ; mélancolie ; schizophrénie).

### 2.1. Historique des antipsychotiques

Jusqu'au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, l'agitation des malades mentaux était prise en charge par la contention physique, les sédatifs classiques ou les hypnotiques.

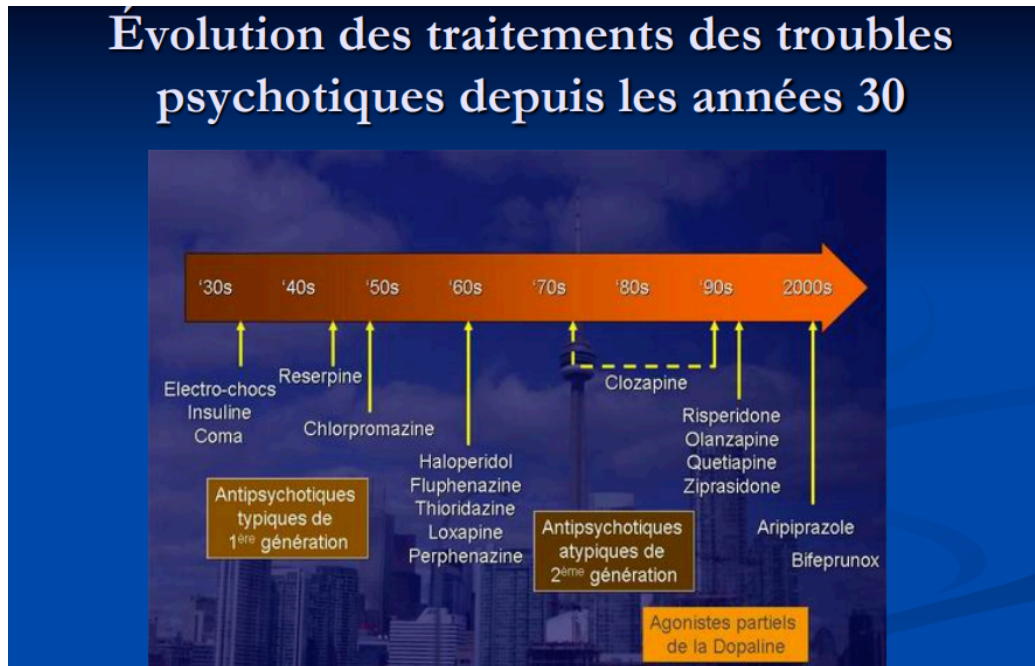
Toutefois, ces procédés étaient inefficaces sur les symptômes psychotiques eux-mêmes. Certaines méthodes de chocs (coma insulinique, électrochocs) ont également été utilisées, mais leurs effets thérapeutiques étaient également non spécifiques. Les antihistaminiques phénothiaziniques furent essayés précocement, mais sans réel succès thérapeutique. (1)

L'utilisation des antipsychotiques dans la psychose a vu le jour avec la découverte des effets de la chlorpromazine en 1952. Ce n'est que trois ans plus tard, en 1955, que le terme de neuroleptique, se traduisant littéralement par « qui prend le nerf », est utilisé. A cette époque, Jean Delay et Pierre Deniker proposent comme indication de la chlorpromazine le traitement des épisodes aigus des psychoses. En effet, il a été observé une réduction des phénomènes aigus et de l'agitation et d'autre part, une amélioration du contact des malades. Suite à ces observations, ces deux psychiatres français définissent, en 1957, les caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques. (2)

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice ; neutralité émotionnelle
- Réduction des symptômes psychotiques aigus et chroniques (angoisse, hallucinations, autisme)
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation
- Production d'effets secondaires neurologiques : extrapyramidaux et neurovégétatifs
- Action sous corticale prédominante

Une troisième molécule est découverte en 1958 : l'halopéridol, faisant partie de la classe des butyrophénones (3). Ces thérapeutiques ont révolutionné le traitement de pathologie psychiatrique, qui n'était jusqu'alors prise en charge que par la sédation ou la contention

physique (1). En parallèle, les effets secondaires ont été décrits. Les effets neurologiques apparaissent alors, à ce moment, inévitables. Ce n'est qu'avec la découverte, dans les années 1990, de la nouvelle génération de neuroleptiques, que la tolérance neurologique des traitements s'est vue améliorée.



**Figure 1.2 :** Évolution des traitements des troubles psychotiques depuis les années 30

## 2.2. Rappel sur les voies du système nerveux

### 2.2.1. Voie dopaminergique

Grâce aux progrès scientifiques, on a pu distinguer 8 voies dopaminergiques majeures dans le cerveau. On va s'intéresser à quatre d'entre elles qui sont particulièrement importantes et qui prennent toutes les quatre, naissance dans le mésencéphale.

**La voie méso-limbique :** Cette voie représente le circuit de la récompense et du plaisir. Elle est importante pour la mémoire et la motivation de nos comportements. En bloquant ce faisceau, les antipsychotiques réduisent les émotions intenses provoquées par la schizophrénie, par exemple.

**La voie méso-corticale :** Certaines évidences montrent qu'un mal fonctionnement de cette voie pourrait être à l'origine des symptômes de la schizophrénie (hallucinations, désordre de la

pensée, etc.). Le blocage de ce faisceau avec des médicaments réduit les délires psychotiques, mais aussi le fonctionnement global des lobes frontaux.

La voie nigro-striée : Cette voie projette des axones de la substance noire au striatum (noyau caudé et putamen). Elle est impliquée dans le contrôle moteur (motricité extrapyramidal). La dégénérescence de ces neurones est d'ailleurs associée aux symptômes de tremblement et de rigidité musculaire associés à la maladie de Parkinson. (4)

Les neuroleptiques, agissant principalement par antagonisme du récepteur D2, peuvent par le même mécanisme provoquer un syndrome pseudo-parkinsonien à type de dyskinésie tardive.

Enfin la voie tubéro-infundibulaire, qui va de l'hypothalamus à l'hypophyse et influence la sécrétion de certaines hormones comme la prolactine (4). Une anomalie de fonctionnement, notamment lors de l'administration d'un antipsychotique provoquant une diminution de la concentration de dopamine, peut provoquer une augmentation du taux de prolactine. Des effets indésirables tels qu'une galactorrhée, une aménorrhée ou des troubles sexuels peuvent alors se produire.

### **Remarque**

Il existe 5 gènes codant pour les récepteurs de la dopamine et qui peuvent être classés en 2 groupes (familles) : la famille des récepteurs D1 qui comporte 2 récepteurs post synaptiques D1 et D5, et la famille des récepteurs D2 qui comporte 3 récepteurs pré et post synaptique D2 D3 et D4. (5)

### **2.2.2. La voie glutamatergique**

Le glutamate est le principal neuromédiateur excitateur du cerveau. Il existe différents types de récepteurs que l'on peut séparer en deux classes : les récepteurs métabotropiques et ceux à canaux ioniques. Les récepteurs métabotropiques sont des RCPG comme ceux de la dopamine. Les récepteurs à canaux ioniques sont ceux qui nous intéressent le plus ici, en particulier le récepteur NMDA. Nous y retrouvons également le récepteur AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl isoxazol-4-propionate) et le kaïnate.

### **2.2.3. Le système cholinergique**

L'acétylcholine joue un rôle important à la fois dans le système nerveux central, où elle intervient dans l'apprentissage et la mémoire, mais également au niveau du système nerveux autonome, notamment dans les fonctions végétatives comme la salivation.

Les récepteurs post-synaptiques sensibles à l'action de l'acétylcholine sont qualifiés de cholinergiques et sont classés en deux types : les récepteurs nicotiniques et les récepteurs muscariniques

#### 2.2.4. La voie sérotoninergique

La sérotonine ou bien la 5 hydroxy tryptamine a un effet essentiel sur l'humeur et c'est pour cela qu'on appelle l'hormone du bonheur ; à concentration élevée elle est associée à l'optimisme, la sérénité et la joie. En revanche, lorsqu'elle est en carence, des troubles de l'humeur apparaissent comme l'agressivité mais également des troubles de l'appétit et des troubles de la tension artérielle.

Au niveau du système nerveux cette dernière a de nombreux récepteurs :5-HT1...5-HT17.

Il est à noter que dans le cadre d'une médication antipsychotique par des neuroleptiques de seconde génération ce sont les récepteurs 5-HT2 qui sont majoritairement impliqués.

Les neuroleptiques de seconde génération, qu'on détaillera par la suite, ont un effet antagoniste sur les récepteurs 5-HT2, constituant leur caractéristique centrale. (6)

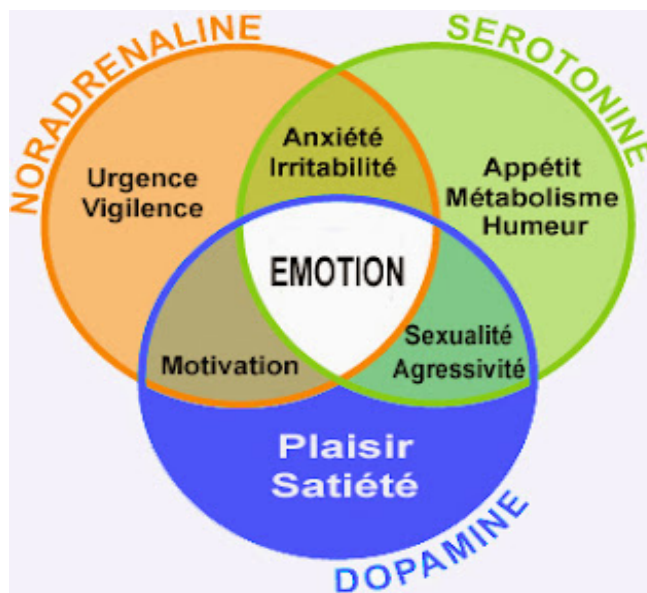


Figure 1.3 : Les voies du système nerveux.

## **2.3. Pharmacocinétique des antipsychotiques**

L'étude de la pharmacocinétique permet de définir la voie d'administration la plus adaptée du médicament et d'optimiser le schéma posologique.

### **2.3.1. Absorption**

Cette phase dépend majoritairement du mode d'administration et de la forme galénique du médicament. Les neuroleptiques sont pratiquement tous administrables par voie orale (per os) ; seuls les neuroleptiques à action prolongée sont administrés par voie intramusculaire.

Les neuroleptiques administrés par voie orale vont suivre le chemin suivant : après avoir été administrés, ils arrivent dans l'estomac où ils commencent à se désagréger sous l'effet du pH gastrique. Une fois arrivé dans l'intestin, le neuroleptique doit ensuite franchir la muqueuse digestive à travers la double couche lipidique membranaire des cellules intestinales. Lorsque la molécule a franchi la barrière des entérocytes, elle se retrouve dans la veine porte qui conduit le sang provenant des organes digestifs vers le foie afin d'y être plus ou moins métabolisée avant son arrivée dans la circulation générale. On appelle ce phénomène « l'effet de premier passage hépatique » qui, généralement, diminue la biodisponibilité du médicament et peut donc entraîner une diminution de l'effet thérapeutique. Le médicament quitte le foie par la veine hépatique qui se jette dans le système cave pour atteindre le cœur et se distribuer dans la circulation générale. (7)

### **2.3.2. Distribution**

Il s'agit de la répartition de la molécule dans le corps. Dans le plasma, le médicament absorbé se retrouve sous deux formes : soit une forme active libre et diffusible pouvant exercer son action thérapeutique et qui va franchir la barrière hémato-encéphalique du cerveau pour agir sur les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques, soit une forme inactive liée aux protéines. (7)

### **2.3.3. Métabolisme**

Une fois que l'antipsychotique a exercé son effet, il va être dégradé avant d'être éliminé. En effet, les neuroleptiques étant des molécules liposolubles, ils ne peuvent pas être excrétés par voie urinaire à l'état natif ; la majorité sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450 sans oublier la dégradation partielle qu'ils ont subie au niveau intestinal. (7)

Il en résulte des métabolites inactifs, et quelques métabolites actifs qui sont souvent responsables des effets indésirables anticholinergiques ou adrénolytique. Le métabolisme des neuroleptiques varie selon l'âge et le sexe et la présence ou non d'association thérapeutique. (7)

Il faut noter qu'une consommation élevée de jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 entraînant une augmentation du taux du médicament et que le tabagisme augmente l'activité du cytochrome P450 et, par conséquent, accroît la dégradation du médicament, d'où la nécessité d'augmenter les doses des neuroleptiques chez les fumeurs. (7)

### 2.3.4. L'élimination

Après avoir subi les biotransformations nécessaires les antipsychotiques sont éliminés d'une part, par voie hépatique et d'autre part, par voie rénale.

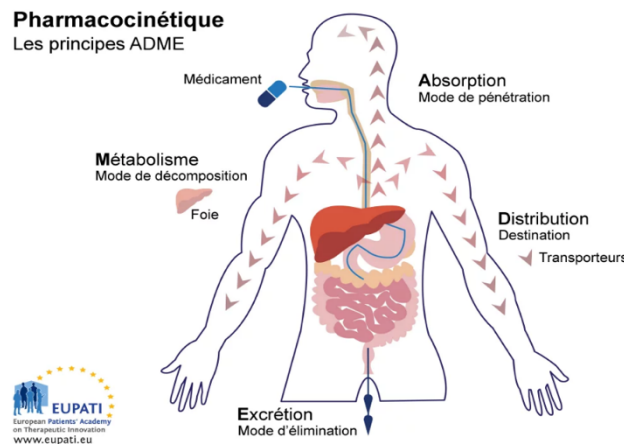


Figure 1.4 : Les principes du système ADME. (www.eupati.eu)

## 2.4. Effets thérapeutiques des antipsychotiques

L'action des NRL est de quatre types :

### a. Sédatif

Traitement des bouffées délirantes aiguës, des poussées évolutives. Efficacité sur l'excitation des psychoses chroniques.

Apparition de l'effet sédatif : rapide.

### b. Anxiolytique

Efficacité sur l'angoisse psychotique, en particulier schizophrénique.

### c. Anti productive



Efficacité sur les symptômes psychotiques productifs : délires et hallucinations.

Action apparaissant après quelques jours voire quelques semaines de traitement.

#### **d. Anti déficitaire**

Efficacité sur les aspects catatoniques, l'inhibition, le repli autistique, l'appauvrissement idéo affectif.

On parle également d'effet désinhibiteur psychostimulant (la déshabitation correspond à la reprise de la communication).

#### **2.4.1. Délai d'apparition des effets recherchés**

Les neuroleptiques sont responsables de plusieurs effets mais qui ne sont pas observés au même moment après avoir commencé le traitement.

C'est l'effet sédatif qui apparaît en premier, l'effet antipsychotique apparaît par la suite, il est observé quelques semaines après le début et l'effet est maintenu uniquement grâce à l'observance du traitement, chose dont il faut informer le patient. Le dernier effet, celui désinhibiteur, avec une diminution du repli sur soi et une augmentation des contacts apparaît seulement après plusieurs mois de traitement et c'est pour cela qu'il ne faut pas changer de traitement peu de temps après l'utilisation.

#### **2.5. Classification des antipsychotiques**

On peut classer les antipsychotiques en fonction de plusieurs types de critères : selon leurs générations, leurs effets cliniques ou selon leur structure chimique. Selon ce dernier critère, la pertinence de la distinction est liée au fait que les médicaments appartenant à telle ou telle classe chimique partagent certaines caractéristiques. En fait, les effets cliniques d'un antipsychotique donné découlent de sa structure chimique et de son profil d'action sur les différents récepteurs. Cependant, sa formule chimique ne permet pas de prédire de façon certaine les effets thérapeutiques d'un médicament.

Selon le critère chronologique, on distingue deux grandes classes de neuroleptiques. La première concerne les antipsychotiques « typiques » ou « de première génération ». La chlorpromazine étant le prototype, un médicament à base de phénothiazine développé à l'origine comme agent antihistaminique. Après la chlorpromazine, de nombreux

antipsychotiques typiques ont été développés, formant les seuls types disponibles jusqu'à la fin des années 1980.

La deuxième classe est celle des antipsychotiques « atypiques » ou « de deuxième génération ». Le premier d'entre eux était la clozapine, jugée « atypique » en ce qu'à des doses thérapeutiques, elle était beaucoup moins susceptible d'entraîner des effets indésirables moteurs et hormonaux observés avec les antipsychotiques « typiques ».

Sur la base de la structure chimique de la clozapine et des propriétés de liaison aux récepteurs, de nombreux antipsychotiques atypiques ont été développés.

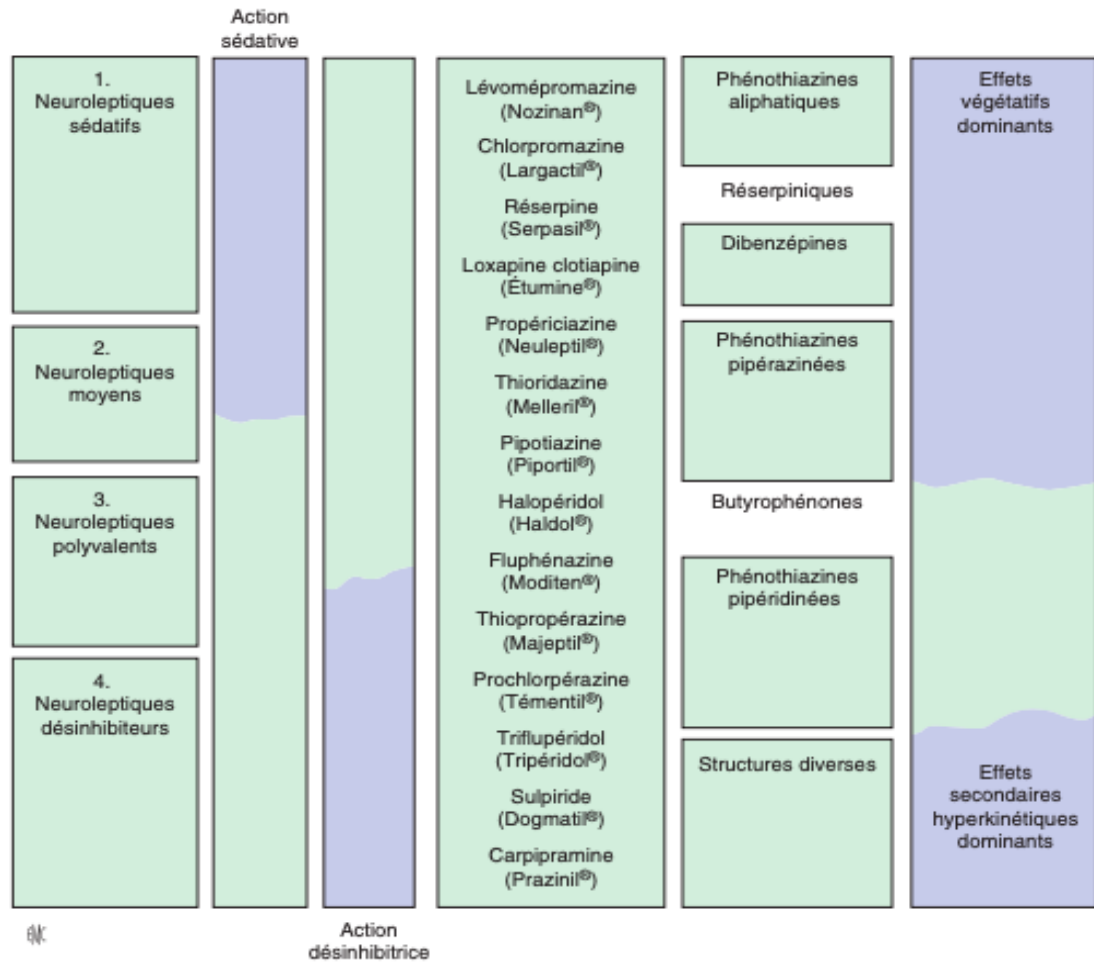
Concernant la classification des antipsychotiques selon les effets cliniques, en 1961, Delay et Deniker (6) ont fait figurer sur un histogramme trois types d'action des antipsychotiques : sur l'excitation (effet sédatif associé à des effets secondaires végétatifs et somnolence), sur le délire et les hallucinations (effet antipsychotique associé à des effets secondaires tels qu'une akinésie, hypertonie, asthénie) et sur l'inertie (effets secondaires : hyperkinésie).

Plus tard, la classification de Bobon et al. (8) a permis d'évaluer dans six domaines les effets d'un antipsychotique donné, à une posologie donnée. Les résultats sont présentés sous la forme d'une étoile à six branches dont les longueurs correspondent aux effets suivants : anti délirant, anti-autistique, ataraxique (ou sédatif), anti maniaque, et deux axes d'effets indésirables : adrénolytique et extrapyramidal. L'effet incisif est ainsi dédoublé en anti délirant et anti-autistique.

Deniker et Ginestet, en 1971, ont opposé selon un axe vertical, l'effet sédatif à un autre effet de ces médicaments : l'effet désinhibiteur. (9) Cette classification distingue quatre catégories d'antipsychotiques, qu'elle place sur un axe allant du pôle sédatif au pôle désinhibiteur :

- Les sédatifs (type lévomépromazine ou chlorpromazine), ayant des effets végétatifs importants.
- Les moyens (type thioridazine, propériciazine), ayant des effets thérapeutiques et indésirables modérés.
- Les polyvalents (type halopéridol, pipotiazine,) qui exercent à la fois une action sédatif, une action réductrice sur les hallucinations et le délire, ou une action désinhibitrice « stimulante » dans les syndromes déficitaires.

- Les désinhibiteurs (type sulpiride, prochlorpérazine), qui associent, pour certains, des effets neurologiques très puissants à leur effet thérapeutique (Figure 5).



**Figure 1.5 :** Classification clinique des neuroleptiques selon un axe vertical en quatre groupes. (Florence Thibaut, Nicholas Franck, 2005)

La classification de Petit et Colonna, (10) fondée sur les travaux précliniques de Puech concernant les interactions entre l’apomorphine et les antipsychotiques, introduit le paramètre posologique et a ainsi distingué des antipsychotiques monopolaires, qui se caractérisent par des effets sédatifs et neurovégétatifs quelle que soit la posologie utilisée (ex : cyamémazine), et des antipsychotiques bipolaires, qui sont stimulants ou désinhibiteurs à faibles doses, alors qu’ils sont réducteurs et sédatifs à fortes doses (ex : halopéridol, fluphénazine, pipotiazine).

Une chronologie dans l’apparition des effets cliniques au cours du temps a été décrite avec les antipsychotiques classiques. Le premier effet clinique observé, souvent recherché, est la sédation. Avec les antipsychotiques bipolaires à petites doses, une stimulation motrice

indésirable peut être observée en début de traitement qui peuvent céder lors de l'augmentation des doses d'antipsychotique. Secondairement, apparaissent les effets antipsychotiques (après quelques jours ou semaines de traitement). L'effet anti-autistique est plus difficile et plus long à obtenir.

## **2.6. Les antipsychotiques de première génération**

Les médicaments de première génération sont qualifiés de neuroleptiques conventionnels, classiques ou typiques. Les molécules présentées par la suite sont sur le marché algérien en 2021.

### **2.6.1. Classification chimique**

La première génération de traitement compte quatre grandes familles chimiques :

- Les Phénothiazines
- Les Butyrophénones
- Les Benzamides
- Les Thioxanthènes

Il existe une cinquième classe de structure proche de certains antipsychotiques atypiques, la famille des dibenzo-oxazépines qui comporte la loxapine (Loxapac®).

#### **2.6.1.1. Les phénothiazines**

Sans rentrer dans le détail des structures chimiques, cette classe est représentée par les molécules suivantes :

La chlorpromazine (Largactil®), la lévomépromazine (Nozinan®), la cyamémazine (Tercian®), la fluphénazine (Modécate®) et la propériciazine (Neuleptil®).

#### **2.6.1.2. Les butyrophénones**

Elles sont représentées par : l'halopéridol (Haldol®), les autres molécules étant non disponibles sur le marché algérien.

#### **2.6.1.3. Les benzamides**

Nous retrouvons trois molécules : le sulpiride (Dogmatil®) et l'amisulpride (Solian®). Cependant, l'amisulpride est considéré comme un médicament de deuxième génération.

#### **2.6.1.4. Les thioxanthènes**

Cette classe comporte deux molécules : le flupenthixol (Fluanxol®) et le zuclopenthixol (Clopixol®) non disponible sur le marché algérien. (1)

#### **2.6.2. Mécanisme d'action**

La propriété clef de la pharmacologie des neuroleptiques mise en évidence dans les années 1970 est l'antagonisme D2 sur la voie dopaminergique méso- limbique. Cependant, cet antagonisme n'est pas sélectif de la voie méso- limbique. L'action est retrouvée sur les voies nigro- striée, méso- corticale et tubéro- infundibulaire. (11)

Cette action est alors responsable des effets bénéfiques sur la symptomatologie positive mais également des effets indésirables. D'autre part, trois autres propriétés pharmacologiques sont communes et plus responsables d'effets indésirables que d'effets recherchés : un antagonisme muscarinique M1, un antagonisme histaminique H1 et un antagonisme adrénergique  $\alpha 1$ . (12)

#### **2.6.3. Effets indésirables**

Les effets indésirables sont aussi variés que les différentes cibles des molécules neuroleptiques. Nous allons détailler ces effets en fonction des cibles pharmacologiques.

##### **2.6.3.1. L'antagonisme D2**

Cette propriété d'antagonisme dopaminergique D2 est à l'origine des effets cliniques recherchés mais aussi d'effets non recherchés en fonction de la zone cérébrale touchée. Concernant la voie dopaminergique nigro- striée, la diminution du taux de dopamine entraîne l'apparition d'effets neurologiques extrapyramidaux. Un des syndromes extrapyramidaux le plus connu est le syndrome parkinsonien.

L'administration de neuroleptiques peut provoquer un syndrome qualifié de pseudo parkinsonien. Nous pouvons observer une triade de symptômes :

- L'akinésie se traduisant par une lenteur dans l'initiation d'un mouvement et la bradykinésie qui correspond à une lenteur dans l'exécution des mouvements.
- Les tremblements de repos.
- L'hypertonie ou rigidité musculaire.

Des signes de dyskinésie précoce sont aussi observés. Ils se traduisent par des spasmes musculaires intermittents qui font prendre au patient des positions anormales. Ces signes apparaissent très rapidement après le début du traitement.

Ensuite, des dyskinésies tardives peuvent apparaître. Comme leur nom l'indique, elles sont observées la plupart du temps lors d'une prise au long cours à posologie élevée d'un neuroleptique. Elles se caractérisent par des mouvements hyperkinétiques ou mouvements répétitifs involontaires des muscles de la bouche, du visage, du tronc et des extrémités. (11) (13)

Une des hypothèses de leur origine est l'« up régulation » des récepteurs dopaminergiques nigro striés en réponse au blocage de cette voie dû à la prise du neuroleptique au long cours. Les récepteurs sont alors en plus grand nombre et hypersensibles. Ces effets indésirables peuvent devenir irréversibles si les patients ne sont pas correctement suivis et si le traitement est poursuivi trop longtemps. (14)

Un autre symptôme faisant partie du syndrome extrapyramidal peut être observé : l'akathisie. Cela se traduit par une incapacité à rester immobile dans une même position trop longtemps et un besoin irrépressible de bouger. (11) L'akathisie s'apparente au syndrome des jambes sans repos.

Concernant la voie dopaminergique tubéro-infundibulaire, l'antagonisme dopaminergique lève l'inhibition de la production de prolactine ce qui provoque une hyperprolactinémie. Cela peut entraîner une galactorrhée, une gynécomastie, une aménorrhée, des troubles sexuels, une prise de poids et une baisse de la masse osseuse notamment chez les femmes ménopausées.

Une corrélation entre la dose utilisée et l'apparition de ces effets a été démontrée. L'arrêt du traitement neuroleptique permet de rétablir le taux normal de prolactine sous trois semaines environ. (15)

Des troubles dans la sécrétion des hormones GH, TSH et de l'hormone mélanotrope sont aussi observés ainsi que des troubles dans la sécrétion de LHRH.

Il semble, que ces deux types d'effets indésirables apparaissent pour des doses de neuroleptiques qui permettent l'occupation de 80% des récepteurs dopaminergiques D2. Cependant, l'occupation de 60% de ces mêmes récepteurs est suffisante à l'apparition de l'effet

neuroleptique recherché avec le traitement. Une limitation de la dose utilisée pourrait donc être un axe d'approche pour diminuer l'incidence de ces effets.

### **2.6.3.2. L'antagonisme M1**

L'affinité des neuroleptiques pour les récepteurs cholinergiques muscariniques sont à l'origine d'un certain nombre d'effets indésirables atropiniques. Nous pouvons retrouver : une mydriase, des troubles de l'accommodation, une sécheresse buccale, une tachycardie, une rétention urinaire et une constipation. (11)

Il faudra être vigilant dans l'association d'un neuroleptique à un correcteur anticholinergique, en raison de l'augmentation du risque d'apparition d'effets indésirables. Cependant le potentiel atropinique des neuroleptiques peut être profitable afin de diminuer les symptômes neurologiques extrapyramidaux qu'ils provoquent. (16) En effet, dans les conditions physiologiques, les récepteurs dopaminergiques D2 présents sur les neurones cholinergiques de la voie nigro-striée régulent la libération d'acétylcholine. (17)

En présence d'un neuroleptique, on observe une augmentation de la transmission d'acétylcholine. L'addition des effets anti-dopaminergiques et de l'augmentation de l'acétylcholine est à l'origine d'un plus grand risque de syndrome extrapyramidal. La propriété anticholinergique permet alors de contrebalancer ces effets neurologiques. En effet, les neuroleptiques ayant les propriétés atropiniques les plus faibles sont les plus responsables de symptômes extrapyramidaux. Tandis que ceux avec les propriétés atropiniques les plus fortes entraînent le moins de ces symptômes. (1)

### **2.6.3.3. L'antagonisme H1**

L'action des neuroleptiques sur les récepteurs histaminiques H1 provoque une sédation qui peut être recherchée en début de traitement lorsque le patient se révèle agité. Elle est généralement transitoire mais si la somnolence persiste, une adaptation de posologie ou un changement de molécule neuroleptique pourra être envisagé. (1) De plus, une augmentation de l'appétit et donc une prise de poids peuvent apparaître à cause de cet antagonisme H1. (18)

### **Remarque**

Cela concerne uniquement les récepteurs H1 de l'histamine et pas les récepteurs H2.

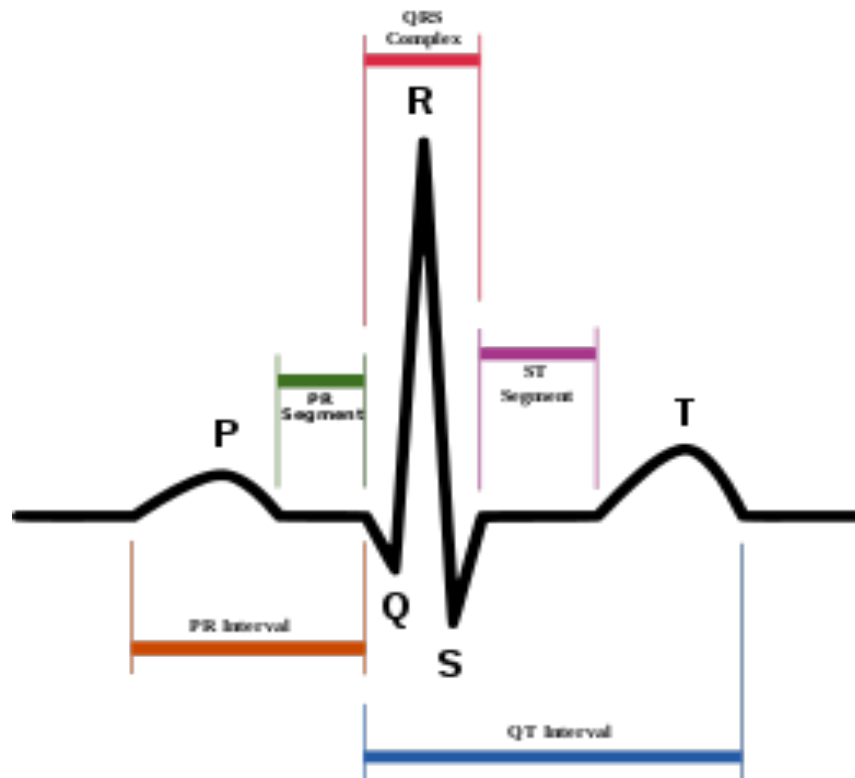
#### 2.6.3.4. L'antagonisme $\alpha_1$

L'antagonisme des récepteurs  $\alpha_1$  adrénergiques provoqués par les neuroleptiques induit plusieurs effets indésirables. Cela peut provoquer une sédation, effet qui se surajoute à l'antagonisme H1. De plus, une hypotension artérielle et plus spécifiquement une hypotension artérielle orthostatique peut apparaître et nécessitera une surveillance rapprochée en début de traitement. Elle se manifeste par des vertiges et des malaises dus à des changements de position. Cette hypotension va pouvoir entraîner une tachycardie réflexe. (19)

Les effets atropiniques augmentent également le risque d'emballement de la fréquence cardiaque. Des effets indésirables sexuels tels que des troubles de l'érection et de l'éjaculation sont aussi à prendre en compte lorsqu'il y a une inhibition de l'action adrénergique. (1)

De plus, ces effets s'additionnent avec l'augmentation du taux de prolactine.

#### 2.6.3.5. L'allongement de l'espace QT



**Figure 1.6 :** Allongement de l'espace QT.

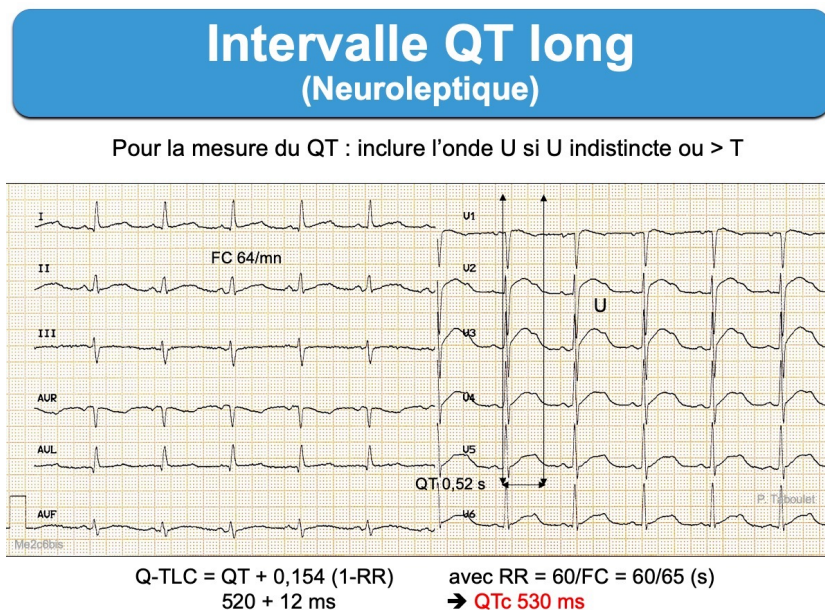


Dans la suite des troubles cardio-vasculaires dus à l'antagonisme  $\alpha_1$ , la plupart des neuroleptiques sont à l'origine du syndrome du QT long acquis médicamenteux et notamment les phénothiazines avec la chlorpromazine.

L'espace QT correspond à la dépolarisation et la repolarisation ventriculaire. Il y a donc un allongement du temps de repolarisation du ventricule dû au blocage du canal potassique hERG par les molécules. (20) L'allongement du QT est un facteur de risque pour l'apparition des torsades de pointe qui, elles-mêmes, peuvent entraîner des complications cardiaques à type de fibrillation ventriculaire, de syncope, et de mort subite (19).

Le risque de mort subite est multiplié par 2,4 par rapport à la population générale. (21) Une valeur de l'espace QTc supérieur à 500ms (Normes : hommes < 450ms et femmes < 430ms) pourrait contre-indiquer la prescription de neuroleptiques. (Le QTc est l'espace QT corrigé pour la fréquence cardiaque). (19)

Il existe des facteurs de risque supplémentaires tels que l'âge, le sexe féminin, un allongement congénital du QT, la bradycardie, l'hypokaliémie et une association avec d'autres médicaments à risque : anti-arythmiques, macrolides, antidépresseurs imipraminiques entre autres (19). Une surveillance par électrocardiographie se révèle nécessaire avant l'initiation et tout au long du traitement pour connaître l'état cardiaque du patient et son évolution.



**Figure 1.7 :** Allongement de l'espace QT dans un ECG dans le cas des neuroleptiques.

### **2.6.3.6. Le syndrome malin des neuroleptiques**

Le syndrome malin des neuroleptiques se révèle être la complication du traitement pharmacologique la plus grave. Il a été décrit pour la première fois en 1960 par le psychiatre français Delay lors d'un traitement par de l'halopéridol. (22)

Ce syndrome reste néanmoins rare avec une incidence de 0,07 à 0,15% chez les patients traités (22) ; il se retrouve mortel dans 10 à 20% des cas notamment lorsque le diagnostic de syndrome malin n'a pas été posé et que le traitement n'a pas été mis en place.

L'apparition des premiers symptômes se fait dans les premières heures à plusieurs jours après l'initiation du traitement. La plupart du temps, ce sera pendant la première semaine de traitement et très rarement après le premier mois.

Les symptômes observés décrits dans le DSM-V sont les suivants :

- Hyperthermie avec sueurs intenses provoquant une déshydratation aiguë.
- Rigidité musculaire avec myoclonies, rhabdomyolyse...
- Augmentation des CPK.
- Délire, troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma.
- Tachycardie, tachypnée.
- Augmentation de la pression artérielle.
- Acidose métabolique.
- Insuffisance rénale.

A l'origine, nous retrouvons un trouble dans la régulation de la thermogenèse au niveau de l'hypothalamus. Il y a cependant des facteurs favorisants comme une maladie neurologique sous-jacente, des troubles psychiatriques, une déshydratation ou une administration rapide par voie parentérale (neuroleptiques à action prolongée). (22)

### **2.6.3.7. La sécheresse buccale**

Le contrôle de la sécrétion salivaire est sous la dépendance du système nerveux autonome. Ces systèmes déclenchent habituellement des effets physiologiques antagonistes au niveau des organes qu'ils innervent, leur action est complémentaire au niveau des glandes salivaires.

L'acétylcholine qui représente le principal médiateur de la production aqueuse et ionique de la salive, est affectée par la prise d'antipsychotiques. L'effet anticholinergique des neuroleptiques crée une diminution de la quantité de production salivaire en bloquant les récepteurs cholinergiques muscariniques des neurones parasympathiques post-ganglionnaires. En effet, ces médicaments partagent tous un effet atropinique à l'origine d'une inhibition de la sécrétion salivaire en se fixant sur les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine au niveau du système nerveux par un mécanisme antagoniste compétitif.

## **2.7. Les antipsychotiques de deuxième génération**

Dans plusieurs études, il a été démontré que l'efficacité à long terme des antipsychotiques atypiques est équivalente à l'halopéridol voire même supérieure sur certaines dimensions, notamment sur les symptômes négatifs et cognitifs. Nous observons une meilleure tolérance neurologique mais de nouveaux effets indésirables apparaissent, tels que les effets cardio-métaboliques.

### **2.7.1. Classification chimique**

Il existe trois familles chimiques au sein des médicaments de deuxième génération. Il ne faut cependant pas oublier l'amisulpride faisant partie des benzamides (classe chimique de première génération) :

#### **2.7.1.1. Les dibenzodiazépines et les dibenzothiazépines**

La classe des dibenzodiazépines compte le chef de file des antipsychotiques de deuxième génération : la clozapine (Leponex®) responsable d'effets indésirables hématologiques, notamment des cas mortels d'agranulocytose.

Nous y retrouvons également l'olanzapine (Zyprexa®). Une troisième molécule, la quétiapine, fait partie de la classe des dibenzothiazépines.

#### **2.7.1.2. Les benzisoxazoles**

La rispéridone (Risperdal®) est la seule molécule représentant cette classe chimique. Son métabolite actif, la palipéridone (Xeplion®) est utilisée comme antipsychotique à action prolongée.

### 2.7.1.3. Les dihydroquinolones

Une seule molécule est retrouvée dans cette classe : l'aripiprazole (Abilify®). Cependant cette molécule n'a pas exactement les mêmes propriétés pharmacologiques que les autres médicaments de deuxième génération, ce qui amène certains chercheurs à la classer comme un antipsychotique de troisième génération.

### 2.7.2. Mécanisme d'action

La principale caractéristique des antipsychotiques de deuxième génération est le double antagonisme dopaminergique D2 et sérotoninergique 5HT2A, ce qui les différencie des neuroleptiques de première génération. En 1989 Meltzer, a défini un rapport entre le taux d'occupation des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A et ceux dopaminergiques D2 qui permet de différencier la première de la deuxième génération de neuroleptiques/antipsychotiques. (24)

$$\frac{\text{Taux d'occupation des récepteurs 5HT2A}}{\text{Taux d'occupation des récepteurs D2}} < 1$$

Un taux inférieur à 1 signifie que le médicament a plus d'affinité pour les récepteurs dopaminergiques, ce qui le classe dans la première génération de traitement.

$$\frac{\text{Taux d'occupation des récepteurs 5HT2A}}{\text{Taux d'occupation des récepteurs D2}} > 1$$

Tandis que quand le rapport est supérieur à 1, l'affinité du médicament est supérieure pour les récepteurs 5HT2A. Cette propriété fait partie de la définition de l'atypicité d'une molécule.

### 2.7.3. Effets indésirables

#### 2.7.3.1. Les troubles métaboliques

La découverte des antipsychotiques de deuxième génération a été une révolution concernant les effets indésirables neurologiques. Cependant d'autres effets néfastes ont fait leurs apparitions, tels que les effets métaboliques et cardiovasculaires.

Tout d'abord, les patients présentent des facteurs de risque cardio-métaboliques liés à la pathologie schizophrénique : ils sont plus souvent fumeurs, ils adoptent une alimentation déséquilibrée et sont souvent sédentaires. De plus, sans traitement, l'obésité et le syndrome métabolique sont plus fréquents chez les patients schizophrènes. A cela s'ajoute l'action du traitement qui peut entraîner une prise de poids, une obésité, des troubles dans le métabolisme des glucides (diabète) et des lipides (dyslipidémie), un syndrome métabolique, une maladie cardiovasculaire et jusqu'à la mort prématurée. Stephen M. Stahl emploie l'expression d'« autoroute métabolique » afin d'expliquer l'apparition des symptômes. (25)

Le développement du diabète suite à la prise d'un antipsychotique peut être expliqué par deux théories différentes :

- La première est celle dépendante de la prise de poids et ressemble à l'apparition d'un diabète de type 2 (DT2) dans la population générale dans le cadre d'un syndrome métabolique. En effet, l'augmentation du poids peut mener à l'obésité qui favorise l'intolérance au glucose, la résistance périphérique à l'insuline et l'augmentation des triglycérides. Ensuite se crée un hyperinsulinisme puis un diabète de type 2.
- Cependant la deuxième théorie serait que le diabète induit est indépendant et plus précoce que la prise de poids du patient. Cette théorie se place dans un contexte d'insulinopénie. Il pourrait alors y avoir une action directe sur la sécrétion d'insuline et/ou sur la sensibilité des récepteurs à l'insuline sans que la dysrégulation insulinique soit due à la prise de poids abdominale. (26)

Dans ce contexte une équipe de chercheurs australienne s'est penchée sur le sujet en analysant les récepteurs impliqués. Les récepteurs cholinergiques muscariniques sont largement exprimés au niveau des cellules  $\beta$  du pancréas et au niveau du cerveau, où ils influencent la sécrétion d'insuline et peuvent réguler la production d'autres hormones via l'innervation vagale du tractus gastro-intestinal. (27) Les antipsychotiques de seconde génération perturbent le métabolisme du glucose et peuvent conduire à une insulino-résistance et à un diabète de type 2. En effet, des études ont montré que l'affinité des antipsychotiques de seconde génération vis-à-vis des récepteurs muscariniques M3 était un facteur de risque de développer un diabète (27). L'olanzapine et la clozapine ont une action antagoniste au niveau des récepteurs M3, et bloquent, de ce fait, les récepteurs muscariniques pancréatiques impliqués dans la synthèse d'insuline, perturbant ainsi l'homéostasie du glucose.

Le syndrome métabolique se définit d'après la fédération internationale du diabète en 2009 par la présence de 3 des 5 critères suivants :

- Tour de taille : femmes > 80cm et hommes > 94cm.
- Triglycérides > 1,5g/L ou présence d'un traitement.
- HDL-cholestérol bas : femmes < 0,50g/L et hommes < 0,40g/L.
- Pression artérielle : PAS  $\geq$  130 et/ou PAD  $\geq$  85 ou présence d'un traitement.
- Glycémie à jeun  $\geq$  1,0g/L ou présence d'un traitement.

L'existence de ces effets indésirables impose un bilan pré thérapeutique et un suivi clinique et biologique tout au long du traitement.

Tous les antipsychotiques atypiques ne présentent pas le même risque de développer ces effets indésirables. En effet, les deux molécules les plus pourvoyeuses de troubles métaboliques font partie de la famille de dibenzodiazépines : la clozapine et l'olanzapine.

Par ordre de risque décroissant, nous retrouvons :

LA CLOZAPINE > L'OLANZAPINE > LA RISPERIDONE > LA QUETIAPINE > L'AMISULPRIDE > L'ARIPRAZOLE

### **2.7.3.2. Les autres effets indésirables**

Comme les neuroleptiques de première génération, nous retrouvons en fonction de l'affinité pour les différents récepteurs, les mêmes effets indésirables :

- Le syndrome atropinique en fonction de l'affinité pour les récepteurs muscariniques M1
- La sédation : récepteurs H1, M1 et  $\alpha$ 1
- Les troubles endocriniens : hyperprolactinémie et troubles sexuels
- Les troubles cardiovasculaires : hypotension orthostatique et allongement de l'espace QT.

(28)

Pour terminer, chaque molécule prescrite pour des cas précis, présente des effets indésirables caractéristiques que nous allons résumer dans ce tableau et par la suite comparer avec les résultats de notre étude :

Molécule	Chlorpromazine	Halopéridol	Clozapine	Rispéridone	Aripiprazole
<b>Indication</b>	Agitations, agressivité et états psychotiques, Prémédications avant anesthésies, Troubles sévères du comportement chez l'enfant avec agitation et agressivité.	Agitations, agressivité et états psychotiques, anxiétés, syndrome autistique chez l'enfant, mouvements anormaux, maladies des tics de Gilles de la Tourette, nausées et vomissements induits par la radiothérapie.	Troubles psychotiques dus à la maladie de Parkinson, Schizophrénie	Épisodes maniaques en cas de troubles bipolaires, Schizophrénies, Troubles sévères du comportement de l'enfant en cas de retard mental ou de syndrome autistique.	Schizophrénie et épisodes maniaques
<b>Mécanisme d'action</b>	La chlorpromazine est une molécule à activité moyenne qui exerce une action anti dopaminergique à laquelle est associé l'effet antipsychotique recherché ainsi que les effets secondaires. Elle possède également des propriétés antihistaminique, adrénolytique et anticholinergique.	Comme la chlorpromazine, cette molécule exerce une action anti dopaminergique mais elle a une activité plus marquée. L'Halopéridol possède également des propriétés adrénolytique responsable d'hypotension orthostatique.	La clozapine possède une faible Affinité inhibitrice pour les Récepteurs dopaminergiques D1, D2, D3, D5. Elle bloque efficacement le récepteur D4, en plus de ces puissants effets anticholinergiques, Antihistaminique, anti alpha adrénergique et antisérotoninergique.	Cette molécule possède des propriétés uniques, c'est un agoniste monoaminergique sélectif, elle a de forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques (en équilibre) ainsi que les récepteurs alpha adrénergique et histaminergique ; mais elle ne possède pas une affinité pour les récepteurs cholinergiques.	Ce médicament est un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques.
<b>Effets indésirables</b>	Sédation, hypotension orthostatique, syndrome atropinique Allongement QT, prise de poids, syndrome malin des neuroleptiques, syndrome extrapyramidal.	Syndrome extrapyramidal, syndrome malin des neuroleptiques, Syndrome atropinique, Troubles de l'érection, hypotension orthostatique, hyperprolactinémie, Prise de poids, Agitation, insomnie, Allongement du QT.	Agranulocytose, diabète, sédation, syndrome atropinique, hypotension orthostatique, troubles cardiaques.	Hyperprolactinémie, sédation, prise de poids.	Agitation, insomnie, troubles extrapyramidaux

Molécule	Quétiapine	Olanzapine	Lévomépromazine	Amisulpride
<b>Indication</b>	Schizophrénie Trouble bipolaire Etat dépressif majeur	Schizophrénie Episodes maniaques Trouble bipolaire.	Schizophrénie Psychose	Schizophrénie Psychoses
<b>Mécanisme d'action</b>	La quétiapine a une affinité pour les récepteurs sérotoninergique plus que ceux dopaminergiques ce qui contribue aux propriétés antipsychotiques et ce qui explique le nombre faible d'effets indésirables.	L'olanzapine a une affinité pour les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques ainsi que pour les récepteurs adrénérgiques et histaminergiques.	Elle possède des propriétés anti dopaminergiques d'importance moyenne auxquelles sont imputés l'effet antipsychotique et des effets secondaires. Elle possède également des propriétés antihistaminiques, adrénolytique et anticholinergique	Le profil pharmacodynamique se caractérise par une affinité sélective et prédominante sur les récepteurs dopaminergiques il n'a pas d'affinité pour les autres récepteurs.
Effets indésirables	Somnolence, vertige, fatigue, bouche sèche, prise de poids.	Somnolence, prise de poids.	Somnolence, sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, rétention d'urine, hyperprolactinémie, raideur musculaire, Hypotension orthostatique, Mouvements involontaires.	Tremblements, raideur musculaire, hypersalivation, akathisie.

**Tableau 1 :** Tableau récapitulatif des indications et des principaux effets indésirables des antipsychotiques.



## 2.8. Les antipsychotiques à action prolongées

Représentants	Utilisations
<p><b>Antipsychotiques de première génération à action prolongée :</b></p> <p>Haldol decanoas® 50mg IM profonde Fluphénazine Modecate®</p> <p><b>Antipsychotiques de deuxième génération à action prolongée :</b></p> <p>Risperdal consta LP® 25mg, 37.5mg, 50mg IM profonde Xeplion® IM</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Traitement au long cours des syndromes psychotiques et de leurs poussées aiguës.</li> <li>● Utiles en cas de non observance du traitement par voie orale</li> <li>● Utilisé chez les patients stabilisés uniquement.</li> <li>● Indications : patients réfractaires aux NRL oraux ou ayant fait de nombreuses rechutes sous thérapeutique alors que la pathologie était stabilisée en milieu hospitalier</li> <li>● Relais :</li> <li>● Lors de la première injection, on procède à une administration simultanée d'un NRL « classique » à demi-vie courte et du NAP.</li> <li>● Le NRL à demi-vie courte doit être poursuivi jusqu'à ce que le NAP commence à agir.</li> </ul>

**Tableau 2 :** Récapitulatif des neuroleptiques à action prolongée.

## 2.9. Les interactions médicamenteuses les plus fréquentes avec les antipsychotiques et leurs contre-indications

### 2.9.1. Les interactions médicamenteuses

La Quétiapine ne doit pas être associée avec les antiprotéases utilisées contre le VIH et l'hépatite C et les antifongiques et antibiotiques contenant de l'érythromycine ou de la clarithromycine : ceci augmenterait le risque d'effets indésirables. Il est également déconseillé de consommer du jus de pamplemousse pendant le traitement.

L'Olanzapine peut interagir avec les antiparkinsoniens et les médicaments contenant de la fluvoxamine ou de la ciprofloxacine.

Un délai d'au moins 2 heures doit être respecté entre la prise de ce médicament et de ceux contenant du charbon.

La Lévomépromazine interagit avec les médicaments dopaminergiques (risque d'annulation de leurs effets) ; cette association peut néanmoins être nécessaire chez certaines personnes atteintes de la maladie de Parkinson ; Il peut interagir avec les médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointes et avec les médicaments contenant de la lévodopa.

L'Amisulpride ne doit pas être associée avec les médicaments contenant de la cabergoline ou du quinagolide (risque d'annulation de leurs effets), du citalopram, de l'escitalopram, de la dompéridone, de l'hydroxyzine et de la pipéraquline (risque de troubles du rythme cardiaque graves).

Il peut interagir avec les médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointes (notamment les antiarythmiques, certains antiparasitaires, les autres neuroleptiques), les antiparkinsoniens dopaminergiques et la lévodopa.

La rispéridone peut interagir avec la lévodopa et les médicaments dopaminergiques utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson ainsi que les diurétiques contenant du furosémide chez les patients âgés.

L'activité de l'Aripiprazole peut être modifiée par l'une des molécules suivantes : Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, griséofulvine, rifabutine, rifampicine, millepertuis, kétoconazole, itraconazole, quinidine, fluoxétine, paroxétine, antiprotéases.

La chlorpromazine et la lévomépromazine ne doivent pas être associés aux médicaments dopaminergiques ; cette association peut néanmoins être nécessaire chez certaines personnes atteintes de la maladie de Parkinson.

Ils peuvent interagir avec les médicaments contenant du lithium ou avec les médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointes.

### **2.9.2. Les contre- indications**

- Maladie de Parkinson (NL incisifs).
- Glaucome à angle fermé (NL à activité anticholinergique).
- Adénome prostatique.
- Personnes âgées : NL sédatifs plus que les NL incisifs (une réponse exagérée avec des troubles confusionnels et pseudo-parkinsoniens).
- Troubles hépatiques, rénaux, cardiovasculaires.

### 3. ÉTUDES LIEES AUX RISQUES D'UTILISATION D'UNE POLYTHÉRAPIE D'ANTIPSYCHOTIQUES

Centorini et ses collaborateurs ont étudié l'usage des combinaisons d'AP et ils ont observé que le risque d'effets indésirables était de 56 % plus élevé, que la durée d'hospitalisation était plus longue, que les doses d'AP utilisées étaient plus élevées chez les patients soumis à une polythérapie antipsychotique que chez ceux sous monothérapie antipsychotique, et ce, sans bénéfices cliniques évidents. (29) Selon Correll et ses collaborateurs, le taux de syndrome métabolique serait aussi plus élevé dans le groupe soumis à une polythérapie antipsychotique que chez les patients sous monothérapie antipsychotique. (30) Ces constatations pourraient toutefois refléter la plus grande sévérité des cas traités avec la polythérapie antipsychotique.

D'autres chercheurs ont étudié le lien entre la polythérapie antipsychotique et un taux de mortalité élevé. Waddington et ses collaborateurs ont observé, lors d'une étude de cohorte prospective menée auprès de 88 patients hospitalisés, suivis pendant 10 ans, un taux de mortalité augmenté de 2 à 3 fois chez ceux ayant reçu une polythérapie antipsychotique par rapport à ceux sous monothérapie antipsychotique. (31) Dans le même ordre d'idées, Joukamaa et ses collaborateurs ont établi, lors d'une étude de cohorte prospective menée auprès de 99 schizophrènes suivis pendant 17 ans, une relation directe entre le nombre d'AP et le taux de mortalité subséquente. Le nombre de décès enregistrés (32) en relation avec le nombre d'AP consommés était respectivement de 11 (35 %) pour 1 AP ; 15 (44 %) pour 2 AP ; 8 (57 %) pour 3 AP et plus, comparativement à 5 (20 %) pour ceux qui ne prenaient aucun AP66.

En psychiatrie, il est souvent difficile de départager les différents éléments pouvant causer une morbidité et une mortalité élevées. En effet, les conséquences de la maladie même, celles des maladies associées, les effets indésirables de la polythérapie antipsychotique, peuvent tous jouer un rôle. On s'entend toutefois sur le fait que la prise en charge des personnes qui sont traitées avec des APA ou des APT est d'une importance capitale. Celles-ci doivent être suivies de façon régulière, surtout si elles sont traitées avec une polythérapie antipsychotique, pour l'indice de masse corporelle, la glycémie, le profil lipidique, la kaliémie ou l'électrocardiogramme, et pour détecter, de façon précoce, les signes de la maladie cardiovasculaire avec toutes ses complications (myocardite, trouble de rythme, insuffisance cardiaque).

Aussi, il faut éviter la co-administration d'AP métabolisés par les mêmes iso-enzymes hépatiques du cytochrome P450. Mais surtout, il faut influencer les patients afin qu'ils modifient leur style de vie, en réduisant, par exemple, leur usage du tabac, de l'alcool ou d'autres substances psychoactives, et en les encourageant à suivre une diète adéquate et à augmenter leur niveau d'exercice physique (32) (33)

## **4. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE**

### **4.1. L'exploration des fonctions hématologiques**

Le sang est composé de plasma ou baignent des cellules sanguines. Le volume total du sang d'un adulte est de 5 litres.

Les éléments figurés dans le sang sont :

#### **4.1.1. Les globules rouges, hématies ou érythrocytes**

Constitués principalement d'hémoglobine, leur durée de vie est de 120 jours et leur nombre est d'environ 5 Téra / l (millions par mm<sup>3</sup>).

#### **4.1.2. Les globules blancs ou leucocytes**

Le nombre des leucocytes est de 7 à 10 giga/l ( $\times 10^3$  éléments par mm<sup>3</sup>) se répartissent en :

##### **4.1.2.1. Polynucléaires ou granulocytes**

Représentent 40 à 80 % des leucocytes ; cette catégorie regroupe 3 types :

###### **4.1.2.1.1. Les neutrophiles**

Les plus nombreux mais leur durée de vie est de 24h.

La fonction de ces neutrophiles est la défense non spécifique de l'organisme et notamment la lutte antibactérienne.

###### **4.1.2.1.2. Les éosinophiles**

Elles ont une demi-vie dans le sang circulant de 4 à 5 heures puis passent dans les tissus (peau, poumon, tractus digestif) où elles restent 8 à 10 jours. Ils représentent 1 à 3% des globules blancs.

Ils participent aux réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée et à la destruction des parasites.

#### 4.1.2.1.3. Basophiles

Ces cellules sont les moins nombreuses des polynucléaires et ont une durée de vie de 3 à 4 jours. C'est la cellule des manifestations allergiques de type immédiat.

#### 4.1.2.2. Les monocytes

Leur durée de vie est de 24h et ils représentent 2 à 10% des leucocytes.

#### 4.1.2.3. Les lymphocytes

Elles représentent 20 à 40 % des leucocytes et ont une durée de vie variable ; Ils sont responsables d'une réponse immunitaire spécifique.

#### 4.1.3. Les plaquettes

Leur durée de vie est de 8 à 12 jours et sont au nombre de 200 à 400 000 / mm<sup>3</sup>. Elles jouent un rôle dans la coagulation.

Les éléments figurés du sang ont des durées de vie limitées ; il existe un équilibre dynamique entre leur production (l'hématopoïèse et la lymphopoïèse) et leur destruction.

On distingue deux grands axes de différenciation des éléments figurés du sang : la cellule souche lymphoïde qui donnera naissance aux lymphocytes, et la cellule souche myéloïde commune pour les lignées érythrocytaires, granulocytaires et mégacaryocytaires. (29)

L'**agranulocytose** est la disparition des polynucléaires neutrophiles sanguins.

### 4.2. L'exploration des fonctions biochimiques

#### 4.2.1. Les triglycérides

Les triglycérides sont composés d'acides gras et de glycérol. À la fois fabriqués par le foie et apportés par l'alimentation via les sucres et l'alcool, ils sont stockés dans le tissu adipeux et sont constitués essentiellement de graisses. Un taux important de triglycérides s'explique par une origine multifactorielle qui associe à la fois une prédisposition génétique et des comportements qui le favorise, comme la sédentarité et le surpoids ou quelquefois par une cause iatrogène. Il constitue un facteur de risque de maladies cardiovasculaires. (29)

Taux normal des triglycérides : TG < 1,5 g/L

### 4.2.2. Le cholestérol

Le cholestérol est un corps gras fabriqué par l'organisme et se trouvant également dans l'alimentation. C'est un élément indispensable à la synthèse de nombreuses hormones, mais aussi à la structure de la membrane qui entoure les cellules. L'excès de cholestérol n'est pas une maladie en soi mais un facteur de risque pour d'autres maladies du cœur et des vaisseaux. Après plusieurs années de taux trop élevé, le cholestérol provoque peu à peu une perte d'élasticité des artères et réduit leur diamètre. On parle alors d'athérosclérose (ou artériosclérose), une maladie qui peut avoir de graves conséquences. Le traitement de l'excès de cholestérol repose sur des mesures diététiques et sur des médicaments spécifiques. (29)

Taux normal de cholestérol : cholestérol LDL < 1,6 g/L.

Le seuil normal de cholestérol diminue lors de la présence d'autres facteurs de risque (sexe, âge).

### 4.2.3. Les transaminases ASAT/ALAT

Les transaminases sont des enzymes qui se trouvent dans les cellules. Il en existe deux types : l'aspartame aminotransférase (ASAT ou TGO) et l'alanine aminotransférase (ALAT ou TGP). Leur taux dans l'organisme peut être modifié en cas de lésion cellulaire hépatique, cardiaque, rénale ou musculaire.

- **Les taux normaux :**

ASAT (TGO)	Valeurs DGKC à 37 °C
Nouveau-né	20-80
4-14 ans	10-35
Homme	10-40
Femme	10-35

**Tableau 3 :** Normes des taux d'ASAT dans le sang.

ALAT (TGP)	Valeurs DGKC à 37 °C
Nouveau-né	5-35
4-14 ans	10-35
Homme	10-45
Femme	10-35

**Tableau 4 :** Normes des taux d'ALAT dans le sang.

- **Variations physiologiques :**

Plusieurs facteurs peuvent influencer sur le taux de transaminases :

- Des médicaments entraînent une élévation des transaminases : anticonvulsivants (+15%), contraceptifs oraux (+15%), médicaments hépatotoxiques en traitement prolongé.
- La grossesse diminue le taux de transaminases de 20 %.
- La surcharge pondérale augmente les transaminases de 10 % chez la femme et de 50 % chez l'homme.
- La prise d'alcool augmente le taux de transaminases de 10 à 40 %.
- Un déficit en vitamine B6 diminue de 20 % le taux des TGP.

- **Taux de transaminases élevé :**

Une augmentation des transaminases supérieure à 10 fois les valeurs normales peut être le signe d'une : Hépatite virale, hépatite médicamenteuse, ischémie hépatique, obstruction de la voie biliaire.

Une augmentation des transaminases comprise entre 2 et 10 fois la normale peut être le signe : d'une hépatite infectieuse virale, d'autres hépatites infectieuses, d'une atteinte hépatique secondaire : (lupus, périartérite noueuse etc).

Une augmentation prolongée (supérieure à 6 mois) des transaminases peut être le signe :

- D'une atteinte alcoolique (cirrhose, hépatite) ;
- D'une stéatose (lésion du foie liée à l'alcoolisme, au diabète ou à l'obésité) ;
- D'hépatites virales chroniques ;
- D'hépatites chroniques médicamenteuses ou toxiques ;
- D'hépatites chroniques auto-immunes ;
- D'hémochromatose ;
- De la maladie de Wilson ;
- De tumeurs hépatiques primaires ou secondaires. (30)

#### 4.2.4. La glycémie

Le glucose apporte l'énergie aux différents tissus de l'organisme. Si le taux de glucose dans le sang reste stable même après un repas ou après un effort physique, c'est qu'il existe un système régulateur complexe dans lequel l'insuline joue un rôle primordial.

La glycémie est le taux de sucre (ou taux de glucose) dans le sang.

**Valeur moyenne :** 1 gramme par litre (5,5 mmol/l).

- Elle varie entre 1 et 1,4 g/l deux heures après un repas ;
- Elle varie entre 0.8 et 1,26 g/l à jeun le matin.

**Valeur élevée (hyperglycémie diabétique) :** 1 gramme par litre (7 mmol/l)

- Selon les critères de l'OMS (Organisation mondiale de la santé), il y a diabète quand la glycémie à jeun est supérieure ou égale à au moins deux reprises à 7 mmol/l ou 1,26 g/l. (38)

Un taux de glucose élevé dans le sang peut être le signe :

- D'un diabète sucré (diabète de type I, diabète de type II) ;
- D'un diabète sucré secondaire à une lésion du pancréas : pancréatite aiguë, chronique, hémochromatose pancréatique, pancréatectomie, cancer du pancréas ;
- D'une acromégalie (augmentation de GH) ;
- De la maladie de Cushing ;
- D'un phéochromocytome ;
- D'un glucagonome ;
- D'une thyrotoxicose ;
- D'un état de choc, de stress, de brûlures étendues, de traumatismes, de fièvre ;
- D'un coma hyperosmolaire ;
- D'une corticothérapie ;
- D'une insuffisance rénale ;

**Valeur basse (hypoglycémie) :** 0,45 gramme par litre



- L'hypoglycémie correspond à une glycémie inférieure à 0,45 g/l. (35)

Chez l'adulte, une hypoglycémie peut être le signe d'un effort physique prolongé, d'un état prédiabétique avec sécrétion d'insuline anormale, d'une anorexie mentale, d'un diabète rénal, d'un ulcère gastrique, d'une épilepsie, d'une spasmophilie, ou d'un déficit en glucagon.

Chez l'enfant, une hypoglycémie peut être le signe : d'une tumeur pancréatique, d'une insuffisance surrénale aiguë, d'une insuffisance hypophysaire, d'une insuffisance thyroïdienne, kwashiorkor, de troubles métaboliques congénitaux : glycogénoses de type I, III, VI, galactosémie congénitale, d'une intolérance héréditaire au fructose.

L'hypoglycémie peut aussi être provoquée par :

- Des intoxications : alcool, chloroforme, solvants divers ;
- Des salicylés ;
- Un diabète mal équilibré ;

#### **Variations physiologiques :**

Plusieurs facteurs peuvent influencer sur la glycémie.

Le taux de glucose dans le sang peut augmenter :

- Après une prise d'alcool et chez les fumeurs (augmentation de 10 à 40 %) ;
- Lors d'un stress, lors d'une surcharge pondérale et après un repas.

Le taux de glucose dans le sang peut diminuer :

- Chez le nouveau-né (les taux sont 20 % plus faibles que ceux de la mère) ;
- Après un effort prolongé ou un jeûne ;
- Pendant la grossesse (la diminution est progressive jusqu'à la 18ème semaine). (31)

#### **4.2.5. L'urée et la créatinine :**

L'urée est une molécule qui résulte du processus de dégradation des protéines. C'est la forme principale d'élimination des déchets azotés, par l'urine.

Le dosage de l'urée permet, avec d'autres mesures, d'évaluer la fonction rénale, particulièrement la présence d'une insuffisance rénale.

En effet, lorsque les reins ne fonctionnent plus normalement, il y a une augmentation dans le sang des concentrations d'urée, de créatinine et d'acide urique. Certaines pathologies du foie peuvent également affecter le taux d'urée dans le sang.

Les valeurs normales de l'urée dans le sang sont comprises entre 2,5 et 7,6 mmol/L (ou 0,10 à 0,55 g / L).

Chez les enfants et les femmes enceintes, ces valeurs sont plus basses.

Dans les urines, l'urée se retrouve à hauteur de 300 à 500 mmol/24 heures.

La concentration en urée augmente de façon anormale dans diverses situations, notamment :

- En cas d'insuffisance rénale ou de lésions rénales
- En cas d'infections, d'accident cardio-vasculaire, de choc, de stress, etc.
- Lors de la prise de certains médicaments
- En cas d'alimentation très riche en protéines

La diminution du taux d'urée peut être le signe d'une carence en protéines alimentaires, en cas par exemple, de malabsorption digestive, ou à une maladie hépatique grave.

Le dosage de l'urée seule dans le sang n'est toutefois pas très informatif, car la quantité d'urée produite chaque jour varie en fonction de l'alimentation et son excrétion par les reins est irrégulière. Le dosage de la créatinine est donc généralement préféré, ou du moins effectué en même temps.

La créatinine est un déchet métabolique normal produit par l'organisme. Elle est le résultat de la dégradation de la créatinine, éliminée en majeure partie par les reins. Son taux dans l'organisme dépend de la capacité d'élimination rénale et de la masse musculaire. (36)

#### **Normes de la créatinine :**

	mg/L	μmol/L
Nouveau-né	7-10	60-90
1ère semaine	2-5	20-45
1ère année	2-10	20-90
4 à 10 ans	3-8	30-70

10 à 14 ans	4-10	40-90
Homme adulte	7-13	65-120
Femme adulte	6-11	50-100

**Tableau 5 :** Normes des taux de créatinine dans le sang.

**Variations physiologiques :**

- La créatininémie augmente avec l'âge.
- Certains médicaments modifient le taux de créatinine dans le sang : les contraceptifs oraux, l'augmentent, les antiépileptiques et les anti-inflammatoires le font diminuer.

**Taux de créatinine élevé dans le sang :**

Un taux élevé de créatinine dans le sang peut s'observer :

- Chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale (néphropathie, personnes sous dialyse) ;
- Chez les personnes souffrant d'une de ces pathologies : leucémie, goutte, hyperthyroïdie, acromégalie, hypertension artérielle et insuffisance cardiaque ;
- Chez les prématurés (augmentation de 30 %) ;
- Chez les femmes enceintes souffrant de pré éclampsie (augmentation de 25 %) ;
- Chez les personnes déshydratées ;
- Chez les personnes souffrant d'épuisement physique ou d'une blessure musculaire.

Un taux élevé de créatinine dans le sang entraîne forcément une clairance urinaire basse. C'est pourquoi les causes d'une clairance urinaire basse sont les mêmes que celles d'un taux élevé de créatinine dans le sang.

**Taux de créatinine bas dans le sang :**

Un taux bas de créatinine dans le sang peut s'observer :

- Chez les personnes souffrant d'une myopathie (atrophie musculaire sévère) ;
- Chez les personnes souffrant d'une maladie du foie ;
- Chez les femmes enceintes.

Comme il a été expliqué auparavant, les antipsychotiques peuvent perturber ces bilans hématologiques et métaboliques. C'est pour cela que chaque prescription d'antipsychotique exige la réalisation d'un bilan complet au préalable.

Tous ces paramètres vus précédemment dans ce rappel, font partie des variables de notre étude comparative ; le but étant de comparer leur prévalence chez une population sous un seul antipsychotique et une autre sous plusieurs antipsychotiques.

## **5. ROLE DU PHARMACIEN**

### **5.1. Rôle du pharmacien dans l'accueil du patient de psychiatrie**

- Offrir la disponibilité des produits.
- Être à l'écoute, donner des explications, ne pas utiliser le mot drogue.
- Ne pas être intimidés face à des patients menaçants.
- Ne faire confiance qu'à soi-même dans la gestion des produits psychotropes.
- Ne pas hésiter à contacter le médecin traitant en cas de suspicion de fraude ou d'incompréhension de la prescription.
- Ne pas participer au renforcement de la stigmatisation de la maladie mentale et de ses traitements.
- Ne pas donner d'avis personnel non basé sur des faits scientifiques.

### **5.2. Rôles du pharmacien dans le cadre de l'éducation à la santé et l'éducation thérapeutique**

- Sensibiliser et informer le public, promouvoir la prévention et le dépistage.
- Aider le patient à la compréhension de sa maladie et de ses traitements.
- Promouvoir le bon usage du médicament.
- Apprendre et renforcer les techniques particulières de prise de certains médicaments.
- Aider le patient à l'apprentissage de l'auto surveillance.
- Soutenir et accompagner les patients.

# 2

## PARTIE PRATIQUE

---

## **1. TYPE, CONTEXTE ET PERIODE DE L'ETUDE :**

Il s'agit d'une étude observationnelle, transversale, prospective, a visée comparative Étendue sur une durée de 3 mois à partir décembre 2021, portant sur deux populations sous antipsychotiques, les deux suivis au niveau du service de psychiatrie du CHU de Tlemcen.

## **2. OBJECTIFS**

### **Objectif principal**

Comparer les effets hématologiques (toxicité hématologique) entre une population en monothérapie et une population en polythérapie antipsychotiques suivies au service de Psychiatrie du CHU Tlemcen Algérie.

### **Objectifs secondaires**

- 1- Description et comparaison de la toxicité métabolique des antipsychotiques chez les deux groupes de la population.
- 2- Description et comparaison des effets secondaires cliniques chez les deux groupes de la population.

## **3. POPULATION D'ETUDE**

Notre étude a ciblé un nombre de 84 patients sous antipsychotiques suivis au service de Psychiatrie au CHU de Tlemcen.

### **3.1. Les critères d'inclusion**

- Sous antipsychotiques depuis plus de 6 mois.
- Patient suivant correctement son traitement.
- Âge > 18 ans.
- Tous sexes confondus.
- Consentement des patients éligibles ou autorisation de leur tuteur légal.

### **3.2. Les critères de non inclusion**

- Refus de participation à l'étude ;
- Sous antipsychotiques depuis moins de 6 mois.
- Grossesse
- Consommation de molécules pouvant avoir un effet sur les fonctions étudiées.

### **3.3. Les critères de jugement**

#### **3.3.1. Critères hématologiques**

- Taux d'hémoglobine.
- Pourcentage des neutrophiles.
- Pourcentage de lymphocytes.
- Pourcentage d'éosinophiles.

#### **3.3.2. Critères biochimiques**

- Taux de triglycérides.
- Taux de Cholestérol.
- Glycémie à jeun.
- Taux d'ASAT.
- Taux d'ALAT.
- Taux d'Urée.
- Taux de Créatinine.

#### **3.3.3. Critères cliniques**

- Dystonies aiguës ;
- Syndrome parkinsonien ;
- Akathisie ;
- Dyskinésies tardives ;
- Syndrome malin des neuroleptiques ;

- Bouche sèche ;
- Vertiges ;
- Constipations ;
- Vision floue ;
- Convulsion ;
- Hypotension orthostatique.

## **4. LES ETAPES PRÉ-ANALYTIQUES**

### **4.1. Fiche d'enquête individuelle**

Cette étude a été menée à l'aide d'une fiche d'enquête individuelle préétablie à partir des objectifs fixés pour le recrutement des patients sous antipsychotiques ; les données sont recueillies par administration indirecte (l'enquêteur remplit la fiche par interrogatoire direct des patients ; cf. Annexe I). Les variables d'intérêt ont été préalablement définies.

Cette fiche se présente sous forme de plusieurs volets, à savoir :

**Volet 1** : Identification qui traite des données sociodémographiques.

**Volet 2** : Données cliniques et antécédents médicaux du patient.

**Volet 3** : Données thérapeutiques.

**Volet 4** : Les effets indésirables.

### **4.2. Moyens humains et matériels**

#### **4.2.1. Ressources humaines**

- Deux étudiantes en sixième année de pharmacie.
- Personnel médical et paramédical du service de Psychiatrie du CHU Tlemcen.
- Personnel des laboratoires de Biochimie et d'Hémobiologie du CHU Tlemcen.

#### **4.2.2. Matériel de prélèvement**

- Seringue 5CC ;
- Gants ;



- Garrot ;
- Coton, alcool chirurgical à 70° et sparadraps ;
- Portoir ;
- 1 tube EDTA par patient ;
- 1 tube hépariné par patient.

#### **4.2.3. Matériel d'analyse**

- Centrifugeuse ;
- Micropipette ;
- Eppendorf ;
- Congélateur -20°c ;
- Automates ;
- Réactifs.

##### **4.2.3.1. Méthodes de dosage**

###### **4.2.3.1.1. Méthode de dosage des triglycérides**

**Principe :** GPO, Trinder sans blanc sérum.

**Type d'échantillon :** Sérum et plasma (héparinate de lithium) humains.

**Code du réactif :** 74023.

**Température de stockage du réactif :** 2-8°.

**Type de réaction :** Point final (EPA).

**Longueur d'onde de mesure :** 505/694 nm.

**Contrôles :** Contrôle 1 : REF 05788372 (PN T03-1220-62)

Contrôle 2 : REF 00944686 (PN T03-1221-62)

###### **4.2.3.1.2. Méthode de dosage de l'ALAT**

**Principe :** IFCC modifiée.

**Type d'échantillon :** Sérum et plasma (héparinate de lithium) humains.

**Code du réactif :** 74046.

**Température de stockage du réactif :** 2-8°.

**Type de réaction :** Cinétique (RRA).

**Longueur d'onde de mesure :** 340/410 nm.

**Contrôles :** Contrôle 1 : REF 05788372 (PN T03-1220-62)

Contrôle 2 : REF 00944686 (PN T03-1221-62)

#### **4.2.3.1.3. Méthode de dosage de l'ASAT**

**Principe :** IFCC modifiée.

**Type d'échantillon :** Sérum et plasma (héparinate de lithium) humains.

**Code du réactif :** 74045.

**Température de stockage du réactif :** 2-8°.

**Type de réaction :** Cinétique (RRA).

**Longueur d'onde de mesure :** 340/410 nm.

**Contrôles :** Contrôle 1 : REF 05788372 (PN T03-1220-62)

Contrôle 2 : REF 00944686 (PN T03-1221-62)

#### **4.2.3.1.4. Méthode de dosage du Cholestérol**

**Principe :** Enzymatique.

**Type d'échantillon :** Sérum et plasma (héparinate de lithium) humains.

**Code du réactif :** 74024.

**Température de stockage du réactif :** 2-8°.

**Type de réaction :** Point final (EPA).

**Longueur d'onde de mesure :** 505/694 nm.

**Contrôles :** Contrôle 1 : REF 05788372 (PN T03-1220-62)

Contrôle 2 : REF 00944686 (PN T03-1221-62)

**4.2.3.1.5. Méthode de dosage de l'Urée**

**Principe :** Uréase avec GLDH.

**Type d'échantillon :** Sérum et plasma (héparinate de lithium) humains.

**Code du réactif :** 74022.

**Température de stockage du réactif :** 2-8°.

**Type de réaction :** Cinétique (RRA).

**Longueur d'onde de mesure :** 505/694 nm.

**Contrôles :** Contrôle 1 : REF 05788372 (PN T03-1220-62)

Contrôle 2 : REF 00944686 (PN T03-1221-62)

**4.2.3.1.6. Méthode de dosage de la Créatinine**

**Principe :** IFCC modifiée.

**Type d'échantillon :** Sérum et plasma (héparinate de lithium).

**Code du réactif :** 74045.

**Température de stockage du réactif :** 2-8°.

**Type de réaction :** Cinétique (RRA).

**Longueur d'onde de mesure :** 340/410 nm.

**Contrôles :** Contrôle 1 : REF 05788372 (PN T03-1220-62)

Contrôle 2 : REF 00944686 (PN T03-1221-62)

**4.2.3.1.7. Méthode de dosage du Glucose**

**Principe :** Hexokinase.

**Type d'échantillon :** Sérum et plasma (héparinate de lithium) humains.

**Code du réactif :** 74025.

**Température de stockage du réactif :** 2-8°.

**Type de réaction :** Point final (EPA).

**Longueur d'onde de mesure :** 340/410 nm.

**Contrôles :** Contrôle 1 : REF 05788372 (PN T03-1220-62)

Contrôle 2 : REF 00944686 (PN T03-1221-62)



**Figure 2.1 :** Intérieur de l'automate des paramètres biochimiques du laboratoire de biochimie du CHU de Tlemcen.

#### 4.2.3.1.8. Méthode de la NFS

Au moyen de l'automate Advia 2120i Hematology system avec autoslide.

Type d'échantillon : Sang et plasma humains (EDTA).

Réactifs :

- MANCHON PEROX ; code : 77566
- PEROX 1 ; code : 77570
- PEROX 2 ; code : 77568
- PEROX 3 ; code : 82946
- GR/Plaq. ; code : 27251
- Hb sans CN ; code : 45340
- BASO ; code : 45342
- autoRETIC ; code : 24499

- EZ WASH ; code : 05698
- ANTI-MOUSSE
- MANCHON/RINSE



**Figure 2.2 :** Intérieur de l'automate de la FNS du laboratoire d'hémobiologie au CHU de Tlemcen.

#### 4.2.4. Matériels biologiques

- Plasma récupéré à partir de sang total veineux sur un tube hépariné.
- Sang total veineux sur un tube EDTA.

#### 4.2.5. Autres

- Papier blanc A4 ;
- Micro-ordinateur ;
- Office 2016 (Word, Excel) ;
- Étiquettes pour tubes ;
- Imprimante.

### **4.3. Le déroulement de l'étude**

Après l'obtention des autorisations écrites déposées auprès des médecins cheffes de service de biochimie et d'hémobiologie du CHU Tidjani Damerdji de Tlemcen, nous nous sommes présentées au service de psychiatrie du CHU au niveau de l'aile de consultation pour recruter les patients éligibles à notre étude. Après être passées par les critères d'inclusion et de non inclusion, le patient est amené à répondre à quelques questions afin de remplir la fiche de renseignements par entretien direct. La fiche est souvent complétée par consultation de leurs dossiers médicaux.

Les prélèvements ont eu lieu à partir du 15/12/2020 au niveau de la salle de soin de l'aile de consultation du service de psychiatrie de 9h à 12h du matin, tous les jours de la semaine sauf le jeudi, vendredi et le samedi.

#### **4.3.1. Transport**

Les tubes héparinés et EDTA du sang total prélevé sont directement amenés au laboratoire de biochimie et d'hémobiologie dans des portoirs (afin de maintenir la position verticale des tubes) et en respectant les conditions de conservation des spécimens biologiques (4°C, assurée par une glacière, non exposition à la lumière).

#### **4.3.2. Centrifugation et conservation**

Au niveau du laboratoire de biochimie, une centrifugation est réalisée à raison de 3000 tours/min pendant 5 min, pour récupérer le plasma des tubes héparinés. Le sérum récupéré de ces derniers est directement aliquoté dans des eppendorfs et mis au plus vite au congélateur à une température de -20C. Au laboratoire d'hémobiologie, la réalisation de la FNS ne nécessite pas de centrifugation, les tubes EDTA remplis de sang total sont directement mis dans l'automate.

## **5. L'ETAPE ANALYTIQUE**

Cette dernière comporte les étapes suivantes :

- Réalisation des FNS par l'automate du laboratoire d'hémobiologie du CHU de Tlemcen.
- Dosage des paramètres biochimiques (Triglycérides, cholestérol, ASAT/ALAT, Glycémie à jeun, Urée, Créatinine) par l'automate du laboratoire de biochimie du CHU de Tlemcen.

Les échantillons sont mis en place dans les différents automates après vérification des niveaux de contrôle de chaque paramètre.

## **5.1. Analyse statistique**

### **5.1.1. Variables qualitatives**

Le sexe, le niveau socio-économique, le diagnostic médical, les antécédents, les hospitalisations, les antipsychotiques prescrits, les effets indésirables, l'arrêt subit du traitement à cause des effets indésirables.

### **5.1.2. Variables quantitatives :**

Âge, l'IMC, les paramètres biochimiques et hématologiques.

Après contrôle des données, la saisie et l'analyse sont effectuées au moyen du logiciel SPSS IBM version 16.0 et de l'Excel version 2016.

# 3

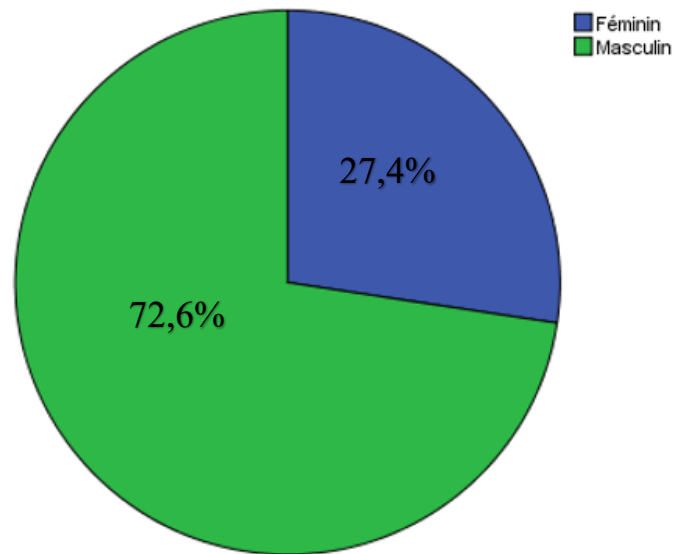
## RESULTATS ET DISCUSSION

---



## 1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

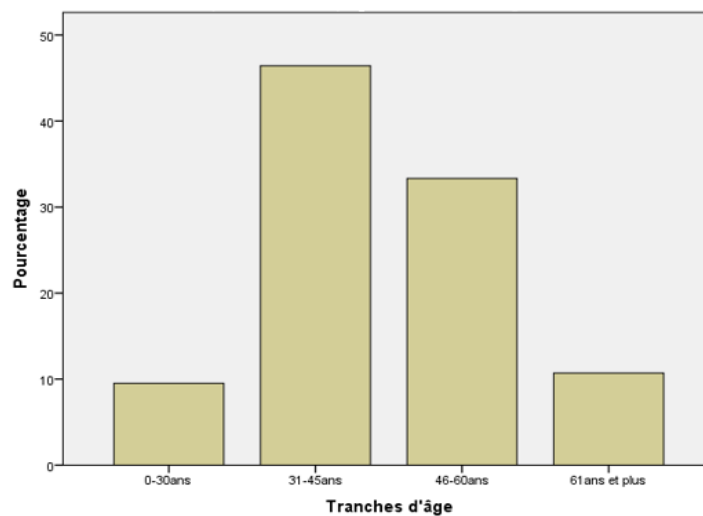
### 1.1. Répartition selon le sexe



**Figure 3.1 :** Répartition de la population selon le sexe.

Au total 84 patients sous antipsychotiques sont inclus dans notre étude ; 23 patients sont de sexe féminin (27.4%), 61 patients de sexe masculin (72.6%), avec un sex-ratio de 2.65. (Figure 3.1)

### 1.2. Répartition selon l'âge



**Figure 3.2 :** Répartition de la population selon l'âge.

**Tableau 6** : Répartition de la population selon le sexe et les tranches d'âge.

		Sexe du patient		Total
		Féminin	Masculin	
Âge(ans)	19-30	3	5	8
	31-45	10	29	39
	46-60	7	21	28
	61 et plus	3	6	9
Total		23	61	84

L'âge moyen des patients est de 43.71 ans, allant de 19 à 72 ans. La tranche d'âge la plus représentée dans notre série est comprise entre 31 et 45 ans.

La répartition des patients selon les tranches d'âge est représentée dans la figure 11. Et la répartition selon les tranches d'âge et le sexe est représentée dans le tableau 6.

### 1.3. Répartition selon l'IMC

**Tableau 7** : Normes de l'IMC.

Valeur de l'IMC	
<18.5	Maigreur
18.5-24.9	Normal
25-29.9	Surpoids
30-40	Obésité
>40	Obésité massive

La répartition des patients selon l'IMC est représentée dans le tableau 8.

**Tableau 8** : Répartition de la population selon l'IMC.

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
<18.5	2	2,4	2,4	2,4
18.5-24.9	32	38,1	38,1	40,5
25-29.9	25	29,8	29,8	70,2
30-40	22	26,2	26,2	96,4
40>	3	3,6	3,6	100,0
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Sur l'ensemble de la population d'étude, 2.4% sont maigres, 29.8% sont en surpoids, 26.2% sont obèses et 3.6% présentent une obésité massive, avec un IMC moyen de 27.13 allant de 17.58 à 44.62.

#### 1.4. Répartition selon l'activité professionnelle

La répartition des patients selon le niveau d'instruction est représentée dans le tableau 9.

**Tableau 9 :** Répartition de la population selon l'activité professionnelle.

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
<b>Chômage</b>	56	66,7	66,7	66,7
<b>Fonction libérale</b>	16	19,0	19,0	85,7
<b>Fonction publique</b>	6	7,1	7,1	92,9
<b>Retraité</b>	6	7,1	7,1	100,0
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

A la lecture du tableau ci-dessus, on remarque que plus de la moitié de la population étudiée est au chômage (66,7%), ce qui peut être une information pertinente pour la suite de l'analyse.

#### 1.5. Répartition selon le niveau d'instruction

La répartition des patients selon le niveau d'instruction est représentée dans le tableau 10.

**Tableau 10 :** Répartition de la population selon le niveau d'instruction.

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
<b>Jamais</b>	3	3,6	3,6	27,4
<b>Élémentaire</b>	20	23,8	23,8	23,8
<b>Moyen</b>	27	32,1	32,1	85,7
<b>Lycée</b>	22	26,2	26,2	53,6
<b>Université</b>	12	14,3	14,3	100,0
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

On remarque que la plus grande partie de la population n'a pas dépassé le niveau moyen (32.1%) et 3.6% n'ont jamais été scolarisés.

#### 1.6. Répartition selon l'état civil

**Tableau 11 :** Répartition de la population selon l'état civil.

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
<b>Célibataire</b>	46	54,8	54,8	54,8
<b>Divorcé(e)</b>	7	8,3	8,3	63,1
<b>Marié(e)</b>	30	35,7	35,7	98,8

<b>Veuf (ve)</b>	1	1,2	1,2	100,0
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Sur la totalité de la population, on remarque que 54.8 % sont célibataires ce qui représente plus de la moitié.

### 1.7. Répartition selon le diagnostic médical

La répartition de cette population selon le diagnostic médical est représentée par le tableau 12.

**Tableau 12 :** Répartition de la population selon le diagnostic médical.

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
<b>Schizophrénie</b>	45	53,6	53,6	53,6
<b>Trouble bipolaire</b>	39	46,4	46,4	100,0
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Sur l'ensemble de la population étudiée, 46.4% ont un trouble bipolaire, 53.6% sont schizophréniques.

### 1.8. Répartition selon l'hospitalisation

La répartition selon l'hospitalisation ou non des patients est représentée par le tableau 13.

**Tableau 13 :** Répartition de la population selon le taux d'hospitalisation.

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
<b>Non</b>	31	36,9	36,9	36,9
<b>Oui</b>	53	63,1	63,1	100,0
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Sur la totalité des patients, 63.1% ont déjà été hospitalisés au service de psychiatrie.

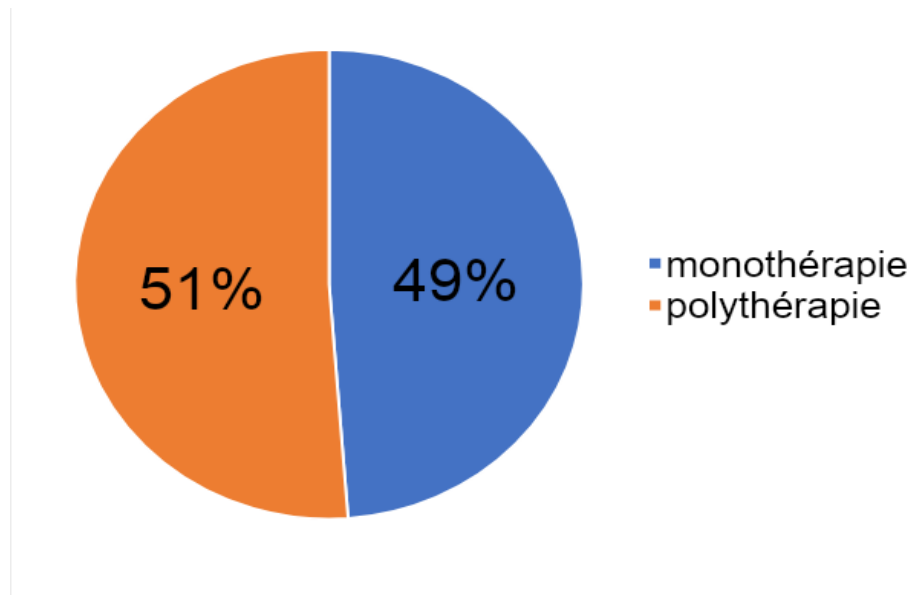
### 1.9. Répartition selon les habitudes toxiques

**Tableau 14 :** Répartition de la population selon les habitudes toxiques.

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
<b>Aucune</b>	37	44,0	44,0	44,0
<b>Cannabis</b>	1	1,2	1,2	45,2
<b>Drogue dure</b>	1	1,2	1,2	46,4
<b>Tabac</b>	35	41,7	41,7	88,1
<b>Tabac, alcool</b>	3	3,6	3,6	91,7
<b>Tabac, alcool, cannabis</b>	3	3,6	3,6	95,2
<b>Tabac, cannabis</b>	4	4,8	4,8	100,0
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Sur l'ensemble de la population étudiée, 44% ne consomment aucune substances ou drogues, 41.7% sont tabagiques, 1.2% fument du cannabis seul, 1.2% consomment de la drogue dure.

### 1.10. Répartition selon le type de prescription



**Figure 3.3 :** Répartition de la population selon le type de prescription.

La population étudiée est constituée d'un pourcentage de 49% de patients sous un seul antipsychotiques devant 51% pour les patients sous deux ou plusieurs antipsychotiques (Figure 3.3)

Étant donné que l'échantillon de notre étude est composé de deux groupes plus ou moins homogène, l'une représentant les patients sous un seul antipsychotiques et la deuxième représentant les patients sous deux ou plusieurs antipsychotiques, nous allons alors diviser les résultats concernant les effets secondaires en deux parties, chacune correspondant à un groupe, afin de comparer la prévalence des effets indésirables hématologiques et biochimiques chez les deux groupes pour pouvoir arriver à un résultat pouvant confirmer ou infirmer l'hypothèse que la polythérapie d'antipsychotiques induirait la présence de ces effets.

Nous allons considérer le groupe de patients sous monothérapie comme étant le groupe 1 et le groupe de patients sous polythérapie comme étant le groupe 2.

### 1.10.1. Répartition du groupe 1 selon le sexe

Le groupe 1 est constitué de 41 patients, 13 patients sont de sexe féminin (31.7%), 28 patients de sexe masculin (68.3%), avec un sex-ratio de 2.15. (Tableau 15)

**Tableau 15 :** Répartition du groupe 1 selon le sexe.

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
<b>Féminin</b>	13	31,7	31,7	31,7
<b>Masculin</b>	28	68,3	68,3	100,0
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

### 1.10.2. Répartition du groupe 1 selon l'âge

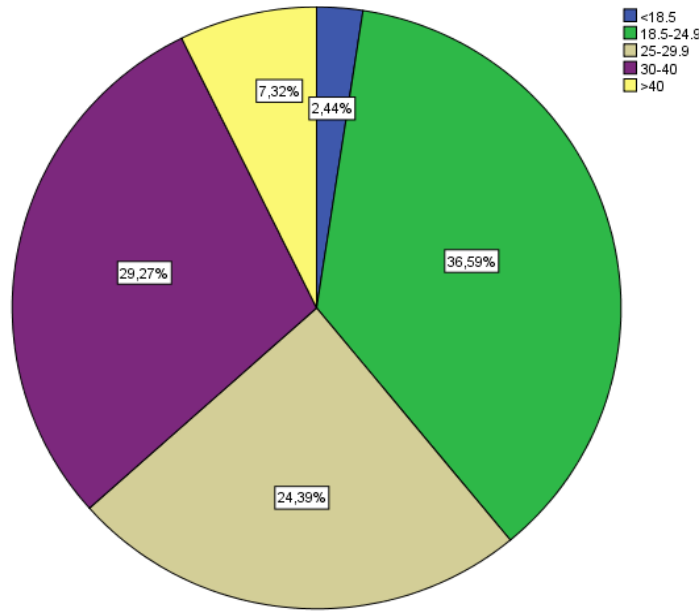
La répartition des patients selon les tranches d'âge est représentée dans le tableau 16.

**Tableau 16 :** Répartition du groupe 1 selon l'âge.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
<b>Âge (ans)</b>	<b>0-30</b>	5	12,2	12,2	12,2
	<b>31-45</b>	18	43,9	43,9	56,1
	<b>46-60</b>	13	31,7	31,7	87,8
	<b>61 et plus</b>	5	12,2	12,2	100,0
	<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

La tranche d'âge la plus représentée dans notre série est comprise entre 31 et 45 ans.

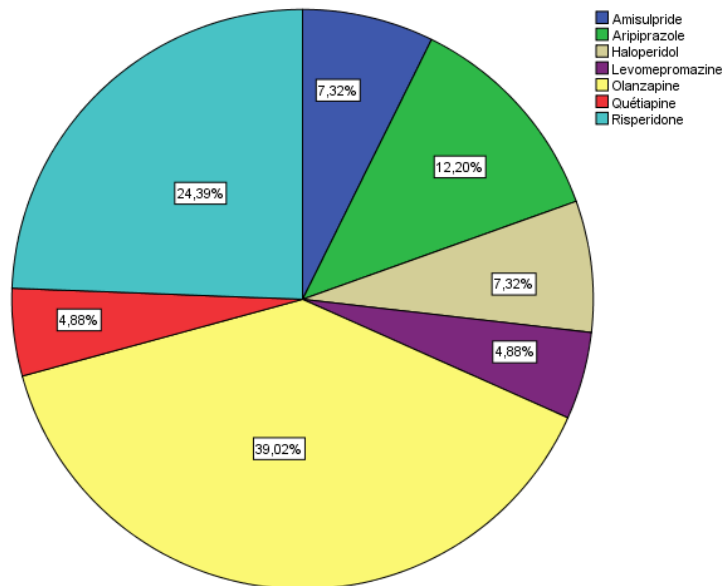
**1.10.3. Répartition du groupe 1 selon l'IMC**



**Figure 3.4 :** Répartition du groupe 1 selon l'IMC.

Sur l'ensemble de ce groupe, 2.44% sont maigres, 24.39% sont en surpoids, 29.27% sont obèses et 7.32% ont une obésité massive (Figure 3.4).

**1.10.4. Répartition du groupe 1 selon les antipsychotiques les plus prescrits**

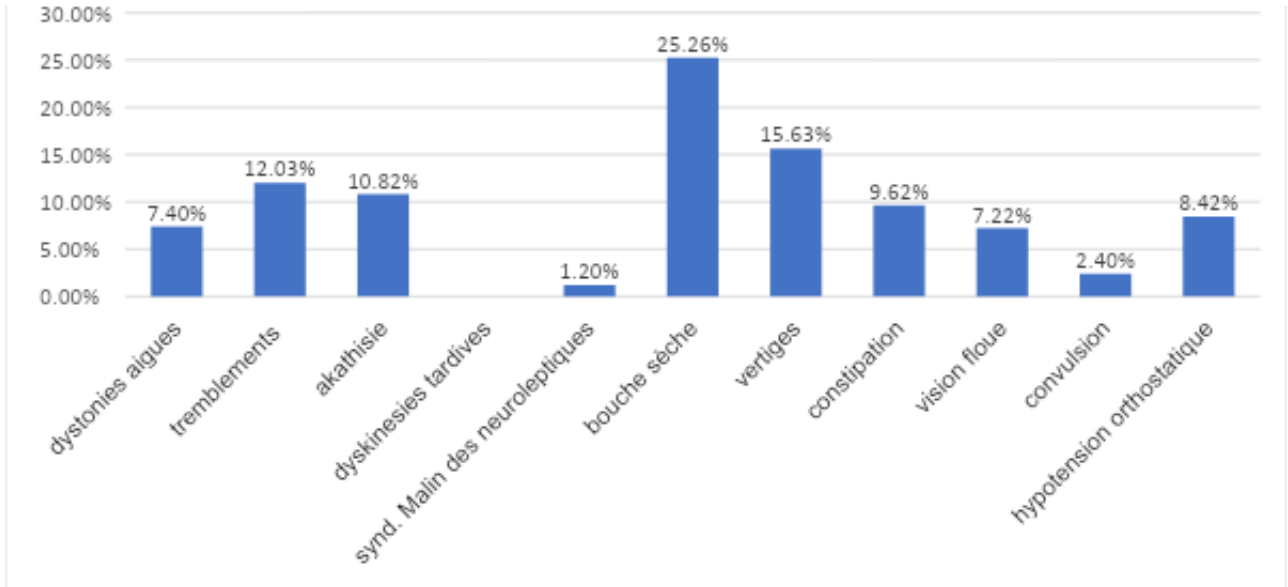


**Figure 3.5 :** Répartition du groupe 1 selon la molécule prescrite

La molécule la plus prescrite dans ce groupe est l'Olanzapine (39.02%). (Figure 3.5)

### 1.10.5. Répartition du groupe 1 selon la présence des effets indésirables

La répartition du groupe 1 selon la présence des effets indésirables cliniques est représentée par la figure 3.6.



**Figure 3.6 :** Répartition du groupe 1 les effets indésirables cliniques.

**Tableau 17 :** Récapitulatif des principaux effets indésirables associés à chaque molécule.

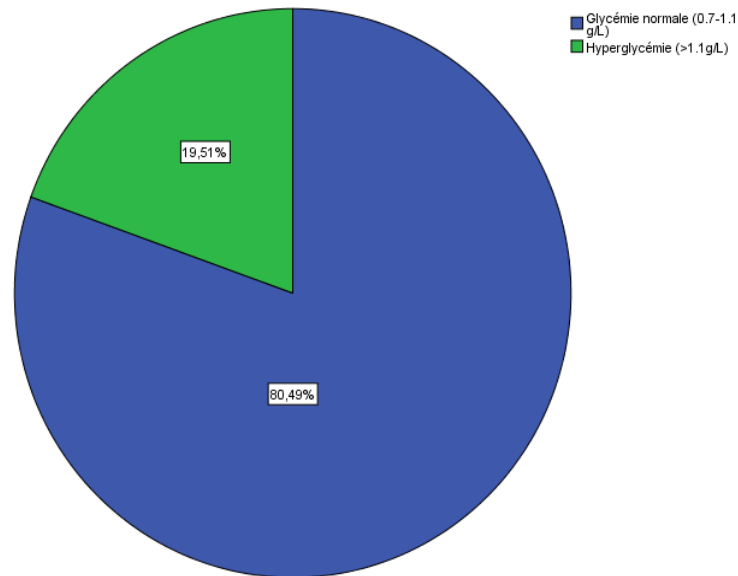
	OLANZAPINE	RISPERIDONE	LEVOMEPRMAZINE	QUETIAPINE	ARIPIPRAZOLE	HALOPERIDOL	AMISULPRIDE
Dystonies aiguës	1	0	0	1	3	0	1
Tremblements	6	1	0	1	1	1	1
Akathisie	3	1	0	0	1	1	2
Dyskinésies tardives	0	0	0	0	0	0	0
Syndrome Malin des neuroleptiques	1	0	0	0	0	0	0
Bouche sèche	3	6	1	1	2	2	3
Vertiges	4	4	0	1	2	1	1
Constipation	2	1	0	0	2	0	2
Vision floue	2	2	0	0	2	0	1
Convulsion		1	0	0	0	1	0
Hypotension orthostatique	3	2	0	0	0	1	0



On remarque que l'olanzapine engendre le plus d'effets indésirables cliniques, les plus marqués étant les tremblements et les vertiges ; suivi de la rispéridone qui cause le plus souvent un syndrome de sécheresse buccale.

#### 1.10.6. Répartition du groupe 1 selon le taux de glycémie à jeun

Cette répartition est représentée par la figure 3.7.

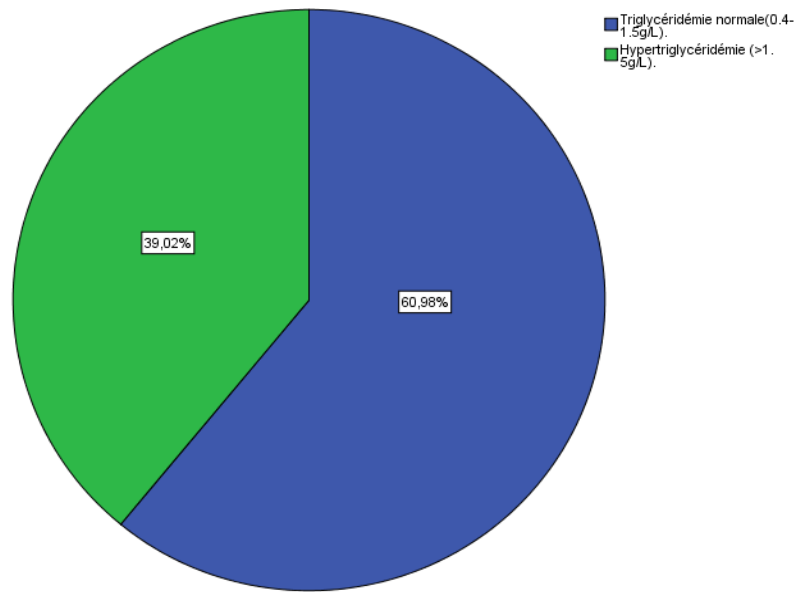


**Figure 3.7 :** Répartition du groupe 1 selon le taux de glycémie à jeun.

Le groupe 1 comporte 19.56% de patients présentant une hyperglycémie.

#### 1.10.7. Répartition du groupe 1 selon le taux des TG

La répartition du groupe 1 selon le taux des TG est représentée par la figure 3.8.

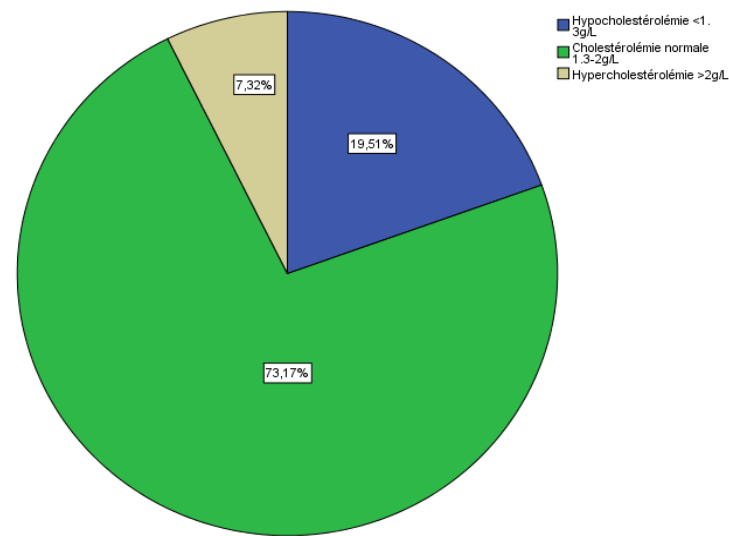


**Figure 3.8 :** la répartition du groupe 1 selon le taux des triglycérides.

39.02% des patients présentent une hypertriglycémie.

#### 1.10.8. Répartition du groupe 1 selon le taux de cholestérol

Cette répartition est représentée par la figure 3.9.



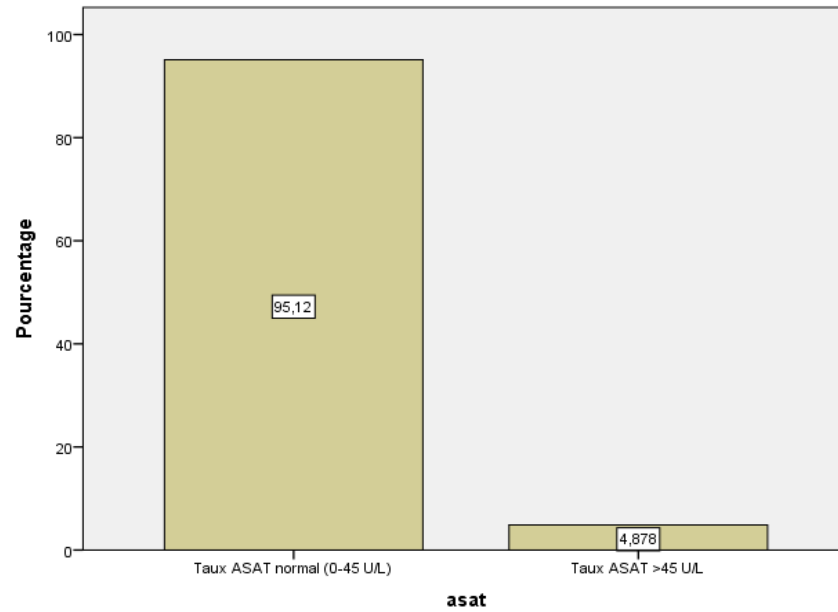
**Figure 3.9 :** Répartition du groupe 1 selon le taux de cholestérol.

Ce groupe présente 19.51% de patients avec une hypercholestérolémie, 73.17% avec un taux de cholestérol normal et 7.32% avec une hypercholestérolémie.

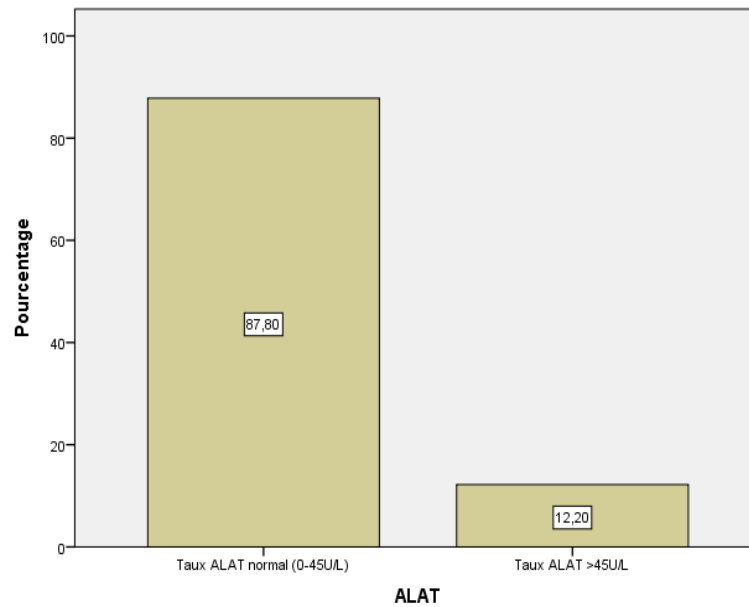
### 1.10.9. Répartition du groupe 1 selon le taux des transaminases (ASAT/ALAT)

La répartition selon le taux de l'ASAT (Figure 3.10)

La répartition selon le taux de l'ALAT (Figure 3.11)



**Figure 3.10 :** Répartition du groupe 1 selon le taux de l'ASAT.



**Figure 3.11 :** Répartition du groupe 1 selon le taux d'ALAT.

4.87% des patients du groupe 1 ont un taux d'ASAT supérieur à la normale. 12.2% des patients ont un taux d'ALAT supérieur à la normale.

#### 1.10.10. Répartition du groupe 1 selon le taux de l'Urée/Créatinine

La répartition selon le taux de l'Urée (Figure 3.12).

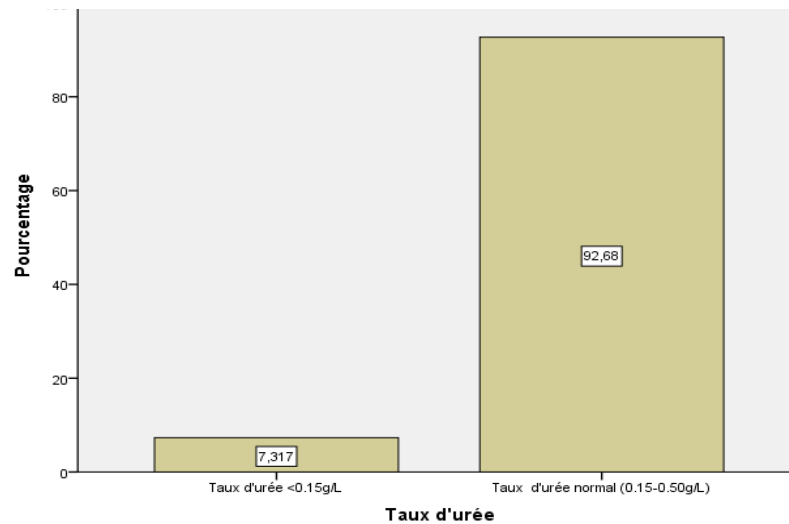


Figure 3.12 : Répartition du groupe 1 selon le taux d'urée

La répartition selon le taux de la Créatinine (Figure 3.13).



Figure 3.13 : Répartition du groupe 1 selon le taux de Créatinine.

Sur l'ensemble des patients du groupe 7.31% ont un taux d'urée inférieur à la normale. Concernant la créatinine, 2.43% ont un taux inférieur à la normale, 2.43% ont une créatininémie élevée.

### 1.10.11. Répartition du groupe 1 selon le bilan hématologique (FNS)

Pour cette répartition nous avons sélectionné les paramètres de la NFS les plus touchés par le traitement aux antipsychotiques : l'hémoglobine, les lymphocytes, les éosinophiles et les neutrophiles.

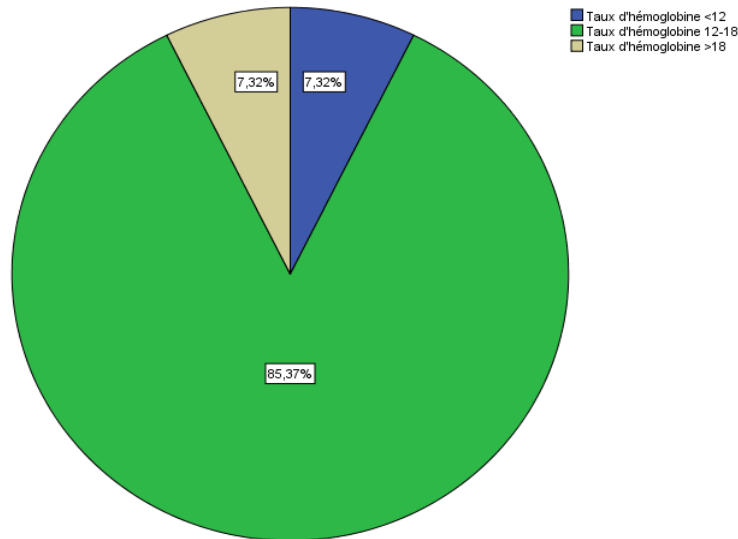
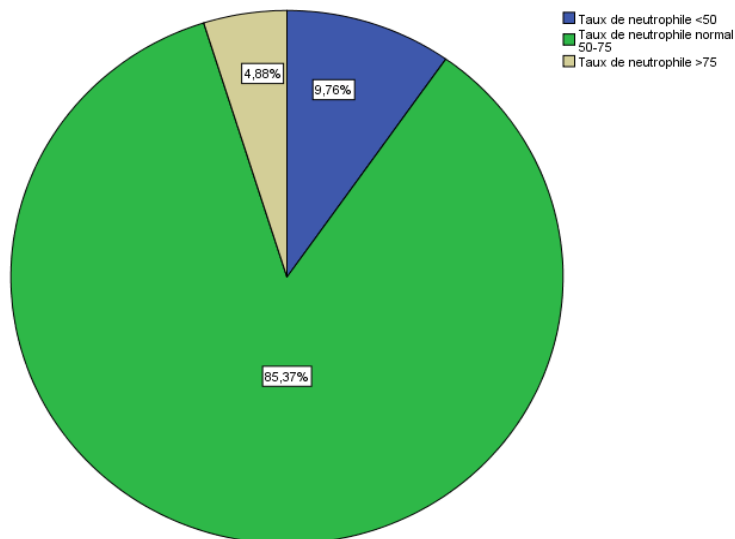
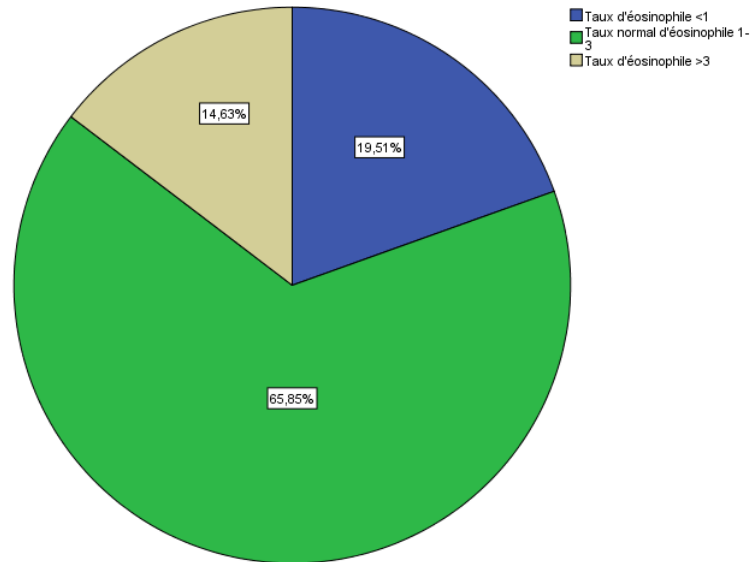


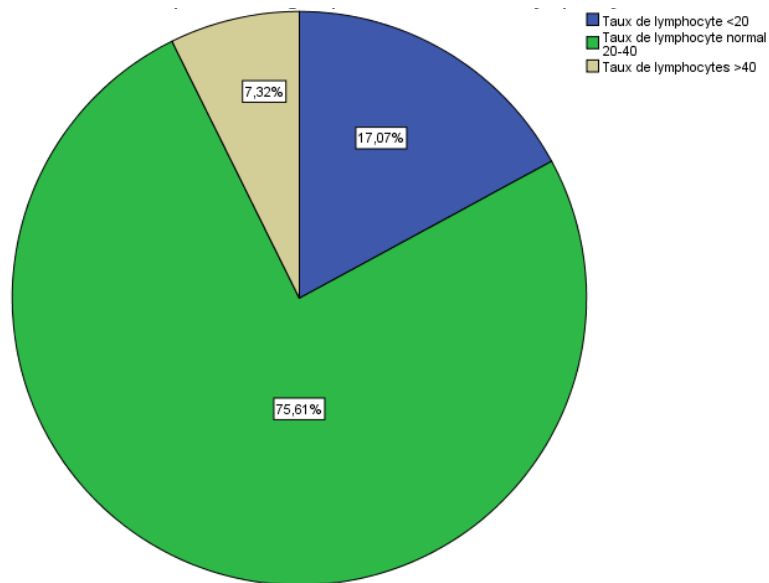
Figure 3.14 : Répartition du groupe 1 selon le bilan hémoglobines.



**Figure 3.15 :** Répartition du groupe 1 selon le taux de neutrophiles.

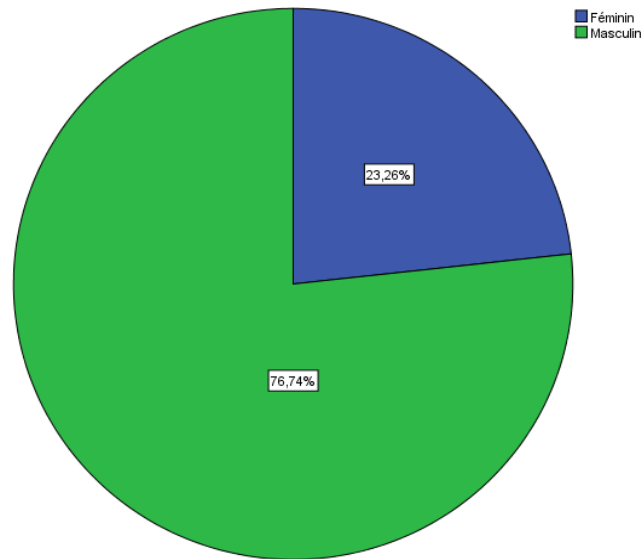


**Figure 3.16 :** Répartition du groupe 1 selon le taux d'éosinophiles.



**Figure 3.17 :** Répartition du groupe 1 selon le taux de lymphocyte.

### 1.10.12. Répartition du groupe 2 selon le sexe :

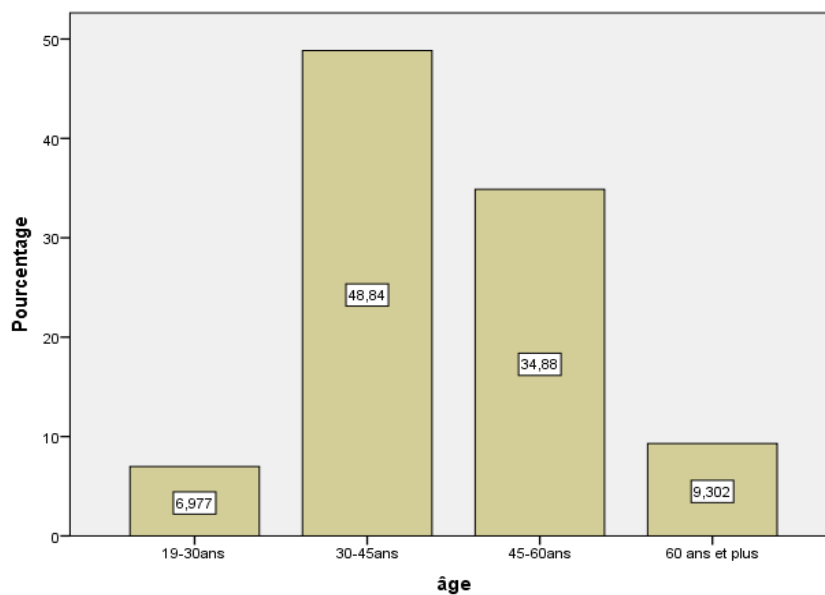


**Figure 3.18 :** Répartition du groupe 2 selon le sexe.

Le groupe 2 est constitué de 43 patients, 10 patients sont de sexe féminin (23.26%), 33 patients de sexe masculin (76.74%), avec un sex-ratio de 3.3. (Figure 3.18)

### 1.10.13. Répartition du groupe 2 selon l'âge

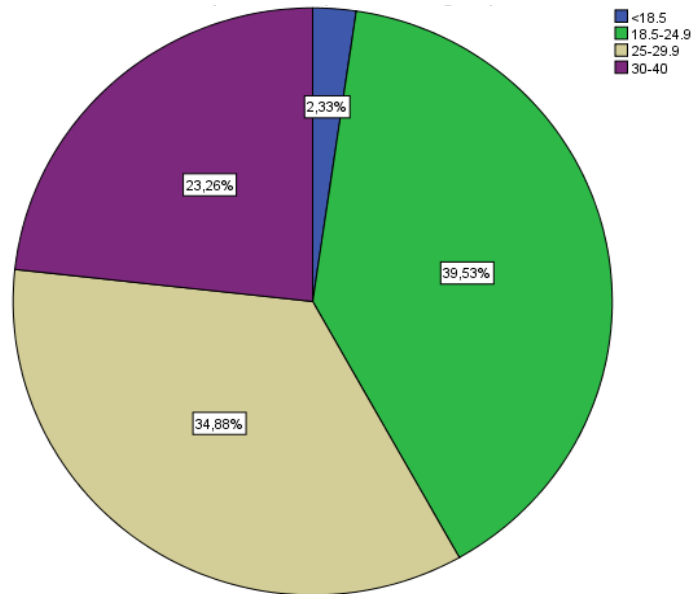
La répartition des patients selon les tranches d'âge est représentée dans la figure 3.19.



**Figure 3.19 :** Répartition du groupe 2 selon l'âge.

La plus grande partie des patients du groupe 2 a un âge compris entre 30 et 45 ans (48.84%).

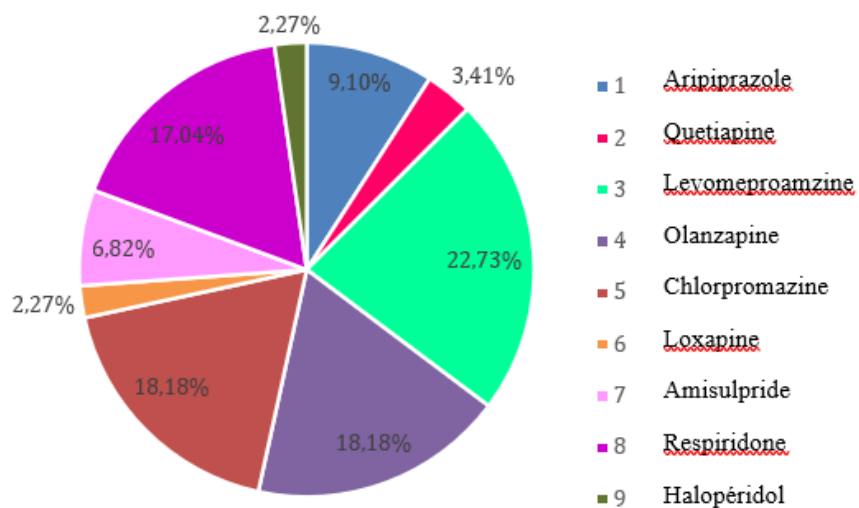
**1.10.14. Répartition du groupe 2 selon l'IMC**



**Figure 3.20 :** Répartition du groupe 2 selon IMC.

Sur l'ensemble de ce groupe, 2.33% sont maigres, 39.53% ont un IMC normal, 34.88% sont en surpoids, 23.26% sont obèses (Figure 29).

**1.10.15. Répartition du groupe 2 selon les antipsychotiques les plus prescrits**



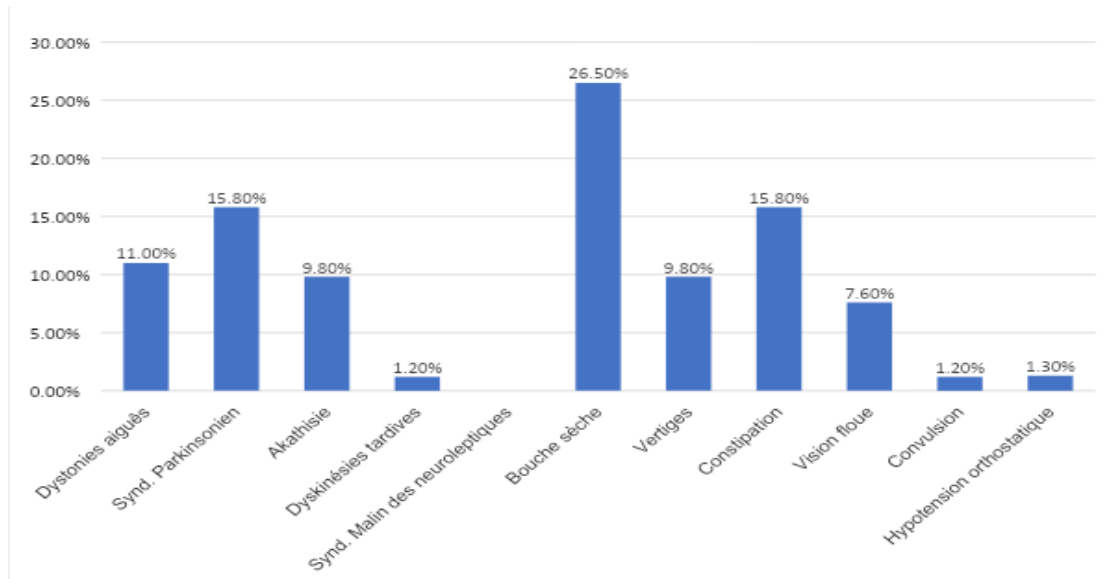
**Figure 3.21 :** Répartition du groupe 2 selon les antipsychotiques les plus prescrits.



Les molécules les plus prescrites dans ce groupe sont la Levomepromazine (22.73%), l'Olanzapine 18.18%, la Chlorpromazine 18.18% et la Risperidone 17.04%. (Figure 3.21).

#### 1.10.16. Répartition du groupe 2 selon la présence des effets indésirables cliniques

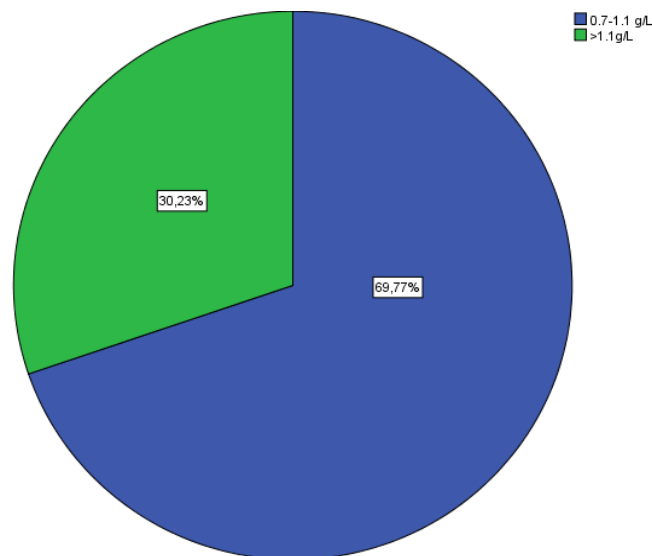
La répartition du groupe 2 selon l'apparition des effets indésirables cliniques est représentée par la figure 3.22.



**Figure 3.22 :** Répartition du groupe 2 selon la présence des effets indésirables cliniques.

#### 1.10.17. Répartition du groupe 2 selon le taux de glycémie à jeun

Cette répartition est représentée par la figure 3.23.

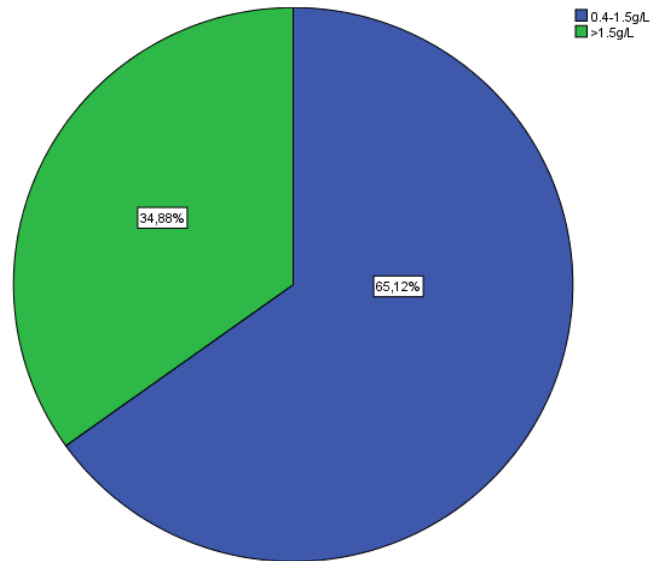


**Figure 3.23 :** Répartition du groupe 2 selon le taux de glycémie à jeun

Ce groupe contient 30.23% de patients présentant une hyperglycémie.

#### 1.10.18. Répartition du groupe 2 selon le taux des TG

La répartition du groupe 2 selon le taux des TG est représentée par la figure 3.24.

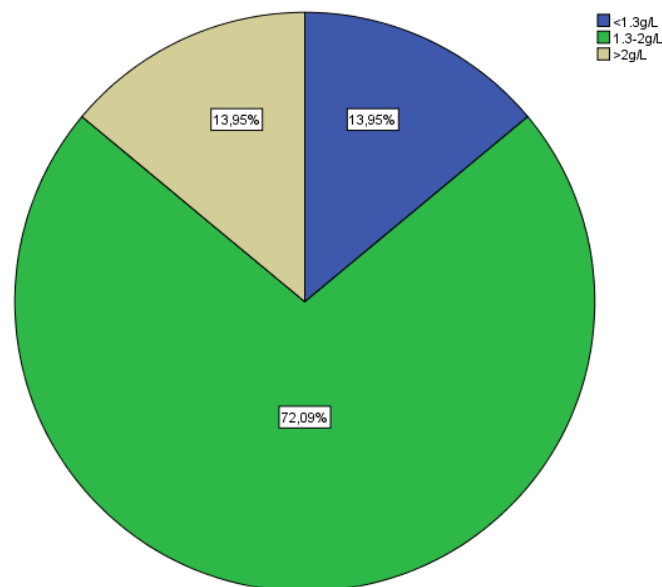


**Figure 3.24** : Répartition du groupe 2 selon le taux des TG.

Sur la totalité des patients du groupe 2, 34.88% présentent un taux de triglycérides supérieur à la normale.

#### 1.10.19. Répartition du groupe 2 selon le taux de cholestérol

Cette répartition est représentée par la figure 3.25.



**Figure 3.25** : Répartition du groupe 2 selon le taux de cholestérol.

Sur l'ensemble du groupe 2 ; 13.95% des patients ont un taux de cholestérol inférieur à la normale, 72.09% ont un taux normal, 13.95% ont un taux supérieur à la normal.

### 1.10.20. Répartition du groupe 2 selon le taux des transaminases (ASAT/ALAT)

La répartition selon le taux de l'ASAT (Figure 3.26)

La répartition selon le taux de l'ALAT (Figure 3.27)

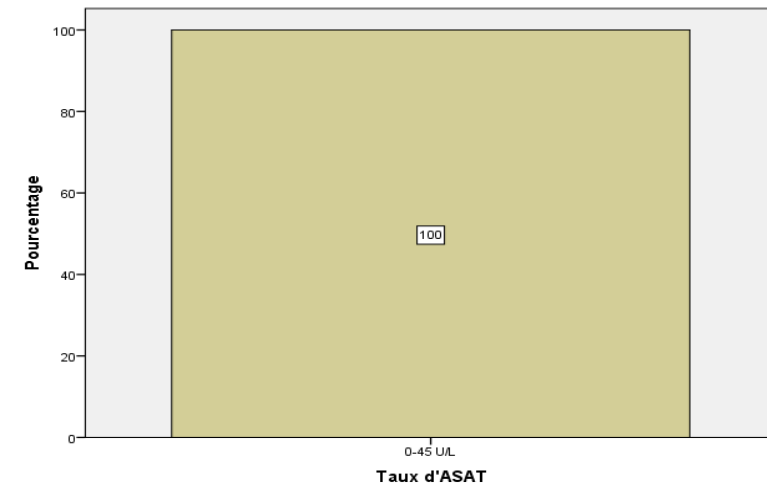


Figure 3.26 : Répartition du groupe 2 selon le taux des transaminases ASAT.

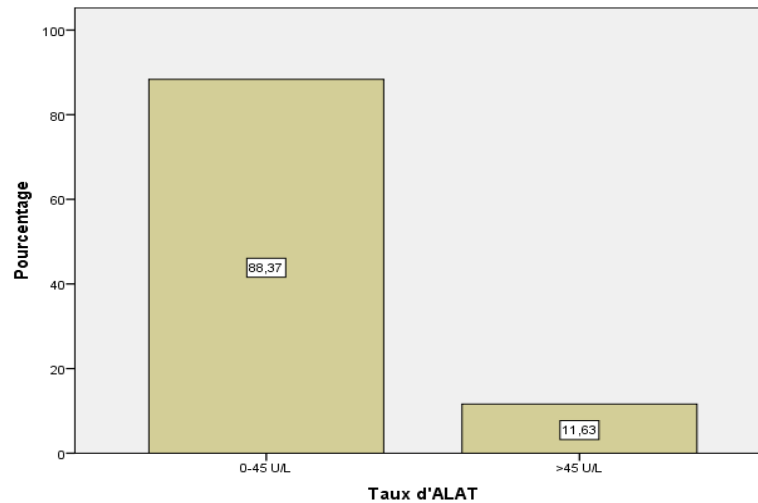


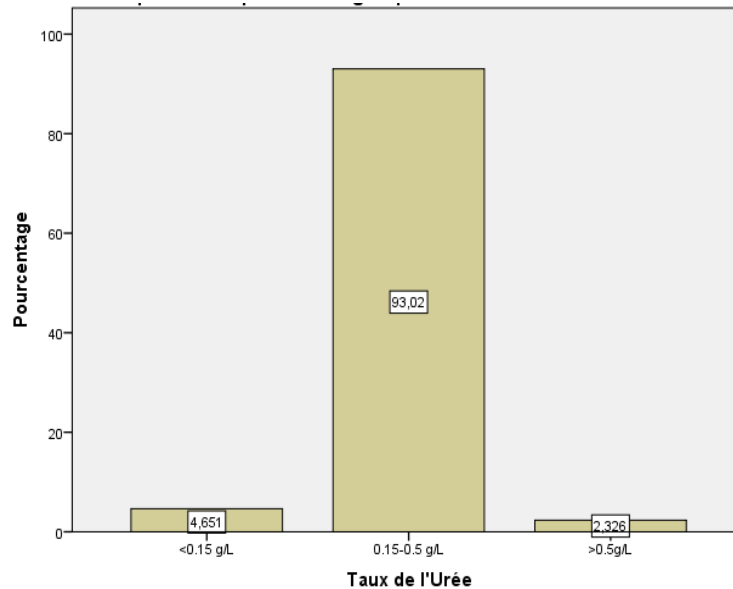
Figure 3.27 : Répartition du groupe 2 selon le taux des transaminases ALAT.

Tous les patients du groupe 2 ont un taux d'ASAT dans les normes. 11.63% des patients ont un taux d'ALAT supérieur à la normale.

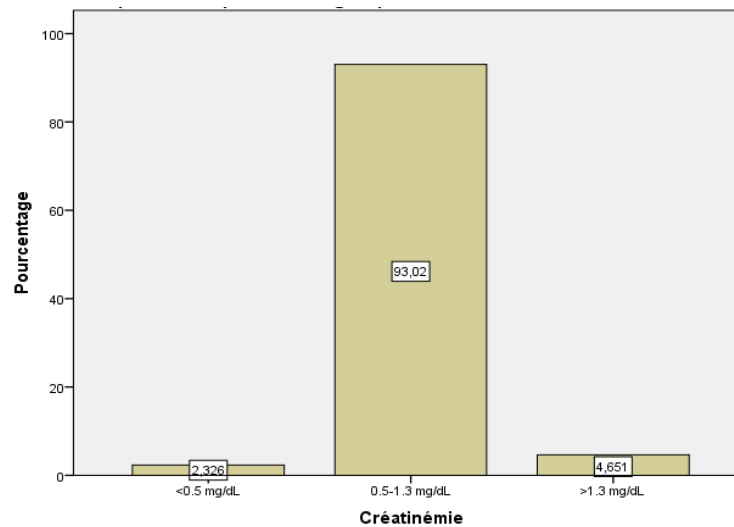
### 1.10.21. Répartition du groupe 2 selon le taux de l'Urée/Créatinine

La répartition selon le taux de l'Urée (Figure 3.28)

La répartition selon le taux de la Créatinine (Figure 3.29)



**Figure 3.28 :** Répartition du groupe 2 selon le taux de l'Urée.

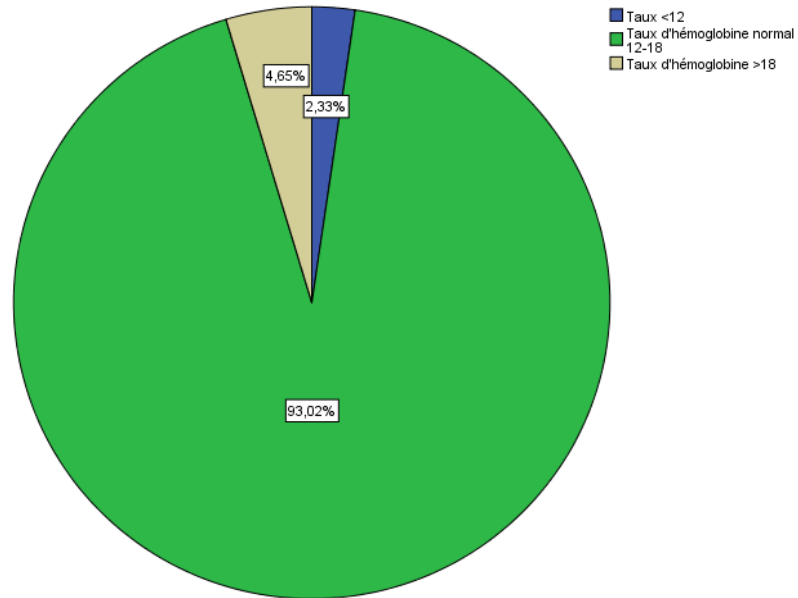


**Figure 3.29 :** Répartition du groupe 2 selon le taux de Créatinine.

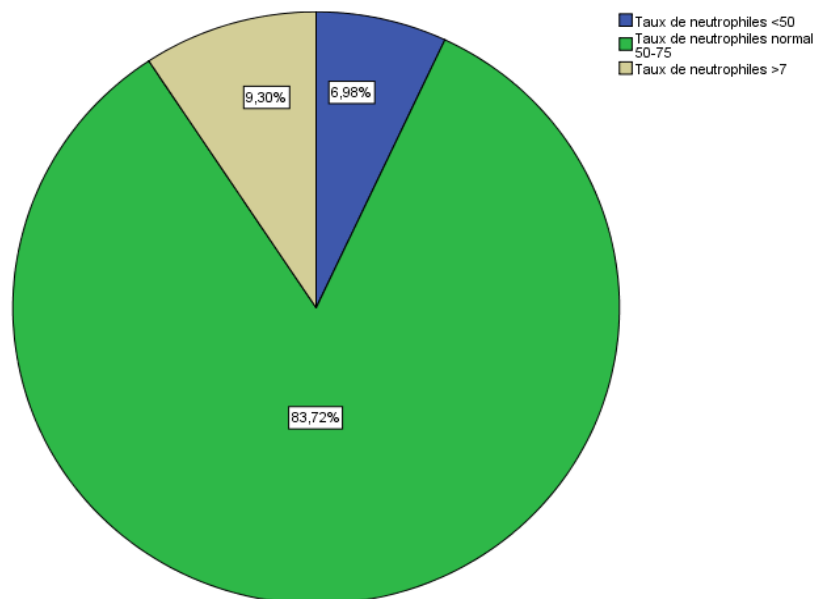
Sur l'ensemble des patients du groupe 2, 4.65% ont un taux d'urée inférieur à la normale, 2.326% ont un taux d'urée supérieur à la normale. Concernant la créatinine, 2.32% ont un taux inférieur à la normale, 4.65% ont une créatininémie élevée.

### 1.10.22. Répartition du groupe 2 selon le bilan hématologique (FNS)

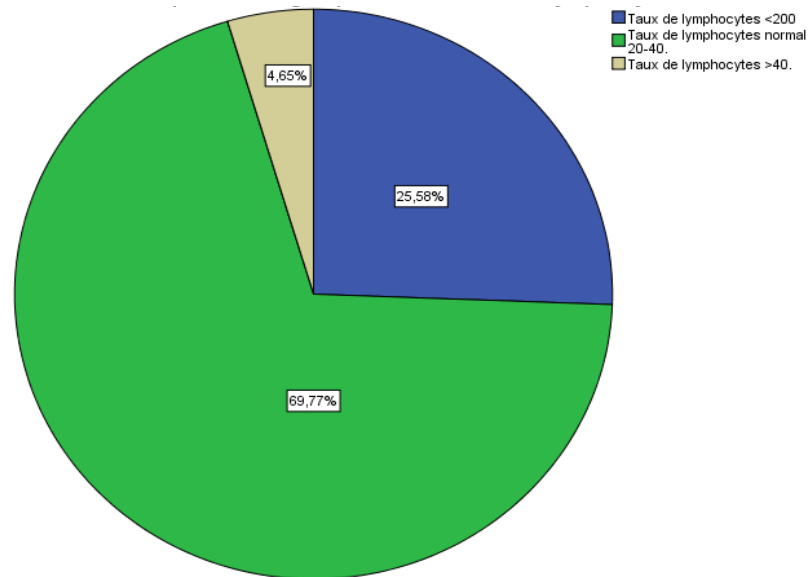
Pour cette répartition nous avons sélectionné les paramètres de la NFS les plus touchés par le traitement aux antipsychotiques : l'hémoglobine, les lymphocytes, les éosinophiles et les neutrophiles.



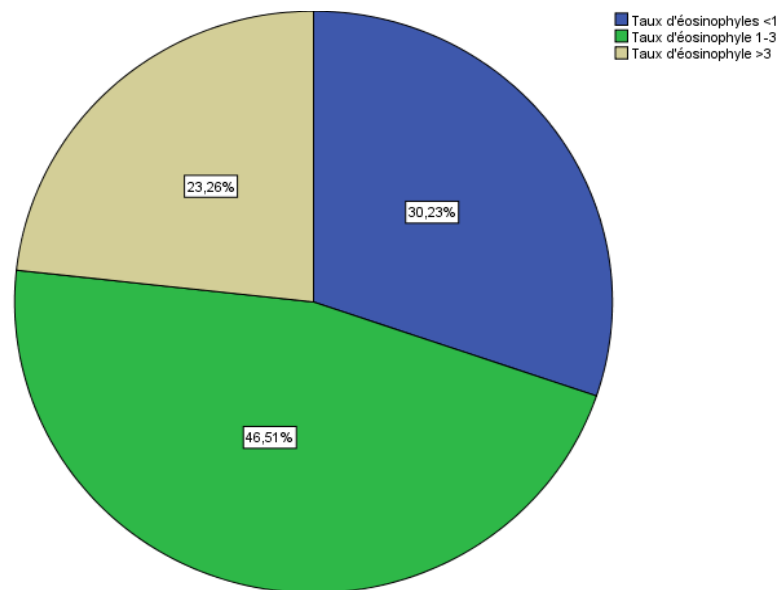
**Figure 3.30 :** Répartition du groupe 2 selon le taux de l'hémoglobine.



**Figure 3.31:** Répartition du groupe 2 selon le taux de neutrophiles.



**Figure 3.32:** Répartition du groupe 2 selon le taux de lymphocytes.



**Figure 3.33 :** Répartition du groupe 2 selon le taux l'éosinophiles

## **2. DISCUSSION DES RESULTATS**

### **2.1. Description de la population**

A la lumière des données épidémiologiques résultantes de ce travail pouvant rapporter une relation entre l'incidence des effets indésirables et la prescription d'une polythérapie d'antipsychotiques, nous avons réalisé cette étude portant sur la comparaison de l'apparition des effets indésirables hématologiques et biochimiques chez deux groupes de patients consultants au service de psychiatrie du CHU de Tlemcen ; le premier étant le groupe de patient sous un seul antipsychotique (49%) et le deuxième étant celui des patients sous polythérapie d'antipsychotiques (51%), formant une population totale de 84 patients éligibles à l'étude.

Dans l'ensemble de cette population, prédominent le chômage et le célibat, ce qui peut être justifier par l'exclusion sociale, le niveau d'instruction limité au moyen et l'incapacité d'intégration de cette population psychiatrique dans le monde professionnel.

### **2.2. Description de la population selon le sexe**

Nos résultats montrent qu'il y a une prédominance masculine chez les patients sous antipsychotiques au service de psychiatrie du CHU de Tlemcen (27.4% de femmes, 72.6% d'hommes), qu'ils soient en monothérapie ou en polythérapie et toute tranche d'âge confondue.

Toutefois, les résultats de notre étude ne permettent pas d'affirmer l'existence d'une relation entre la pathologie psychiatrique et le sexe.

Une autre étude faite au Québec en 2006 montrerait une prédominance masculine sauf chez les groupes d'âges extrêmes, soit les moins de 18 ans et les plus de 85ans, tranches d'âge qui n'étaient pas inclus dans notre étude.

### **2.3. Description de la population selon l'âge**

Une autre étude faite sur une population avec les mêmes critères semblerait montrer que la tranche d'âge la plus représentée se situe entre 65-74 ans.

Tandis que dans notre étude l'âge moyen des patients est de 43.71 ans. La tranche d'âge la plus représentée dans notre série est comprise entre 31 et 45 ans et ceci chez les deux groupes.

### **2.4. Description de la population selon l'IMC**

Une revue analysant 34 études comparatives, impliquant 2719 jeunes patients avec troubles bipolaires et psychotiques traités avec Olanzapine, Risperidone, Quétiapine, Aripiprazole (Ces molécules étant toutes incluses dans notre étude) entre 3 et 12 mois rapporte une prise de poids significative liée à ces mêmes molécules surtout avec l'Olanzapine.

Nos résultats reflètent une corpulence supérieure à la normale chez une grande partie de nos patients (59.6%), ce pourcentage étant plus élevés chez les patients sous monothérapie (60.98%) que chez ceux sous polythérapie (56.14%).

Nous pouvons justifier cette légère différence entre les deux groupes par le fait que la molécule la plus prescrite dans le groupe 1 soit l'Olanzapine étant la molécule incriminée dans la prise de poids. Contrairement aux molécules les plus prescrites dans le deuxième groupe qui sont la Lévomepromazine en 1<sup>er</sup> lieu, la Chlorpromazine en plus de l'Olanzapine.

## **2.5. Description de la population selon les effets indésirables cliniques**

L'étude des effets indésirables cliniques sur les deux groupes de la population montre une nette apparition du symptôme de bouche sèche en majorité, avec une légère élévation dans le cas de polythérapie (26,5% soit 1,24% en plus).

Ces résultats concordent alors avec l'étude de Centorini et ses collaborateurs disant que l'usage des combinaisons d'antipsychotiques augmenterait le risque d'effets indésirables de plus de 56%.

## **2.6. Description de la population selon les taux de lipides**

Selon une étude de Correll, Frederickson, Kane et Manu en 2007, chez les patients adultes, la combinaison d'antipsychotiques, comparée à la monothérapie antipsychotique, fut associée à des taux plus élevés de syndrome métabolique (50.0% vs. 34.3% respectivement) et d'augmentation du ratio TG/HDL (50.7% vs. 35.0% respectivement). Nos résultats pourraient être calqués sur cette étude concernant le taux de cholestérol qui est en élévation de 13,95% dans le groupe de polythérapie, soit 6,63% en plus de celui de la monothérapie. Cependant, le pourcentage de l'hypertriglycémie est supérieur dans la monothérapie (4,14% en plus).

## **2.7. Description de la population selon le taux de glycémie à jeun :**

L'étude de la glycémie à jeun a pu montrer que l'hyperglycémie était très présente dans le groupe 2 (polythérapie) avec un taux de 30.23% nettement plus élevé que celui du groupe 1



(Monothérapie). Néanmoins, très peu d'études ont été réalisées dans ce sens, surtout dans le cas des polythérapies.

La majorité s'appuie plutôt sur la différence de ces effets indésirables entre les antipsychotiques de première et seconde génération. Une étude réalisée au Québec a montré qu'il y a une élévation du taux de diabète de 10% lors de l'utilisation des antipsychotiques atypiques.

### **2.8. Description de la population selon le taux des transaminases :**

Souvent suspectés en clinique, les psychotropes couramment utilisés ne sont toutefois, pas des hépatotoxiques majeurs selon la littérature. Certains cas publiés montrent l'effet des antipsychotiques sur le foie, mais dont le diagnostic et l'imputabilité sont rendus difficiles. Les principaux cas ont été rapportés avec la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone. Des élévations réversibles et légères ont été rapportés dans des études dans le cas de l'Olanzapine.

En se basant sur notre étude, on pourrait confirmer ceci par le taux plus ou moins élevé des ASAT/ALAT lors de la monothérapie (ASAT 4.878% > à la normale et ALAT 12.20% > à la normale), que lors de l'utilisation de la polythérapie (ASAT 100% normal, ALAT 11.6% > à la normale) et cela est probablement due à l'utilisation de l'Olanzapine en 1er lieu lors de la monothérapie.

### **2.9. Description de la population selon le taux de l'Urée/Créatinine :**

Concernant l'effet des antipsychotiques sur les reins, très peu d'études ont été faites dans ce sens. En parallèle, même les résultats de notre étude ne sont pas significatifs concernant le bilan rénal ; Un pourcentage faible de taux d'Urée/Créatinine perturbés, soit 4% des patients ayant une créatininémie supérieure à la normale dans le cas de la polythérapie et 2% en cas de la monothérapie.

### **2.10. Description de la population selon le bilan hématologique FNS :**

Dans l'optique d'une meilleure compréhension des effets des antipsychotiques sur le bilan hématologique, seules des études concernant la perturbation de la lignée des neutrophiles ont été faites dans le but de détecter l'étiologie de l'Agranulocytose.

Pour l'analyse des résultats hématologiques, 4 paramètres de la FNS ont été choisis étant les seuls ayant un taux plus ou moins perturbés durant l'étude ; l'Hémoglobine, les Neutrophiles, les Lymphocytes et les Éosinophiles.

#### **Taux d'hémoglobine :**

Le taux d'hémoglobine est normal chez la majorité de nos patients, mais on remarque quand même un pourcentage d'anémie légèrement plus élevé en cas de monothérapie (7.32%) qu'en cas de polythérapie (2.33%). N'ayant aucune source en littérature justifiant ces pourcentages, nous pouvons supposer que cela peut être dû à l'utilisation majoritaire de l'olanzapine en cas de monothérapie.

#### **Taux de neutrophiles :**

Quelques études ont été faites dans ce contexte mais surtout avec la clozapine, molécule non présente dans notre étude.

Dans le cas de la monothérapie, 9.76% des patients ont une neutropénie légère face à 6.98 % de patients sous polythérapie (presque négligeable vu le nombre total de l'échantillon). Suivant ces résultats, on ne peut se permettre de dire que les antipsychotiques inclus dans notre étude n'ont pas une influence sur cette lignée.

#### **Taux de lymphocytes :**

Notre étude montre une lymphopénie plus ou moins importante lors de l'utilisation de la polythérapie 25.58% et qui n'est pas exclu non plus dans le cas de la monothérapie 17.07%.

N'ayant, encore, pas d'étude sur l'effet des antipsychotiques sur les lymphocytes sur laquelle on peut se baser, on peut simplement supposer un léger impact de la part de l'antipsychotique amplifié par la polythérapie.

#### **Taux d'éosinophiles :**

On remarque une hypoéosinophilie dans les 2 groupes ; soit 19.51% chez le premier groupe (monothérapie) contre un pourcentage de 30.23% du deuxième groupe (polythérapie).

Le même problème dû au manque d'études sur ce paramètre est rencontré quant à l'analyse de l'origine de ces perturbations. Nous pouvons quand même remarquer que la polythérapie a induit un plus grand nombre de cas d'hypoéosinophilie.

# CONCLUSION

---

Après l'analyse et les discussions faites sur les nombreux paramètres de l'étude, nous pouvons conclure que :

La polythérapie induirait, effectivement, plus les effets indésirables des antipsychotiques dans le cas des paramètres suivants : Le cholestérol, la glycémie à jeun, urée/créatinine, les lymphocytes et les éosinophiles. Ce qui correspond à l'étude faite par Centorini et ses collaborateurs disant que l'usage des combinaisons d'antipsychotiques augmenterait le risque d'effets indésirables de plus de 56%.

Mais, notre hypothèse ne s'applique pas face aux paramètres suivants : les triglycérides, les transaminases, l'hémoglobine et les neutrophiles.

Toutefois, la différence de perturbation de ces paramètres entre les deux groupes n'est pas énorme et significative, de plus, l'échantillon de l'étude ne peut être représentatif vu son nombre et étant donné que cette étude soit transversale sans suivi dans le temps, nous ne pouvons donc pas confirmer ou infirmer notre hypothèse, disant que la polythérapie d'antipsychotiques induirait plus d'effets indésirables sur les plans hématologique et métabolique, avec certitude.

D'autres obstacles ont pu limiter notre étude :

Les conditions sanitaires restreintes dues à la pandémie de la COVID-19 ont fait que plusieurs patients ne se présentaient pas aux consultations, et donc, ils n'envoyaient qu'un membre de la famille à leurs places.

Le manque de moyens au niveau des laboratoires du CHU de Tlemcen a constitué un handicap durant la réalisation de l'étude. Il était prévu que le marqueur de la résistance à l'insuline soit inclus dans le but d'étudier l'effet directe des antipsychotiques sur les cellules du pancréas, malheureusement les réactifs pour le suivi de ce paramètre, en routine, ne sont pas disponibles au laboratoire de biochimie du CHU.

Afin de pouvoir s'exprimer sur la véracité de l'influence de l'utilisation de plusieurs antipsychotiques sur l'apparition de perturbations hématologiques et métaboliques, cette étude devrait être faite sur un plus grand nombre de patients dans le but d'avoir un échantillon significatif.

D'une part, plus d'études concernant principalement les différents paramètres hématologiques, chacun à part, devraient être mises en perspective, puisque l'effet des antipsychotiques sur le bilan hématologique est représenté seulement par l'agranulocytose.

D'autre part, pour des résultats plus fiables pouvant incriminer spécifiquement les antipsychotiques, cette étude étant transversale devrait se faire de manière longitudinale afin de pouvoir suivre les bilans des patients dans le temps, dès la première prescription d'antipsychotiques.

En psychiatrie, il est très souvent difficile de départager les différents éléments étiologiques d'une morbidité et d'une mortalité élevées. En effet, les conséquences de la maladie même, celles des maladies associées et les effets indésirables de la polythérapie antipsychotique, peuvent tous jouer un rôle.

Théoriquement parlant, l'utilisation de polythérapie d'antipsychotiques ne prouve pas son efficacité même si en clinique le discours est tout autre. Il serait donc préférable d'éviter au maximum, quand la clinique du patient le permet, l'utilisation de plusieurs molécules de cette même classe de psychotropes.

**ANNEXES :**

Annexe 1 : Fiche de renseignement des patients de l'étude :

**Questionnaire de recrutement des patients sous antipsychotiques au service de psychiatrie du CHU de Tlemcen dans le cadre du projet de fin d'étude**

Patient N° ...

Date de la consultation .../.../...

**Données sociodémographiques:**

Nom/Prénom :

Sexe :

Date de naissance :

Adresse :

Numéro de téléphone :

Activité professionnelle : Fonction libérale ... Fonction publique ... Etudiant(e) ...

Retraité(e)... Chômage ...

Etat civil : Célibataire ... Marié(e) ... Divorcé(e) ...

Niveau d'instruction : Jamais scolarisé(e) ... Élémentaire ... Moyen ... Lycée ... Université ... Formation professionnelle ...

**Données cliniques :**

Diagnostic médical :

Antécédents familiaux : Médicaux ... Chirurgicaux ...

Antécédents personnels : Médicaux ... Chirurgicaux ...

Antécédents psychiatrique : Familiaux ... Personnels ...

Habitudes toxiques : aucune ... Tabac... Alcool ... cannabis .... Benzodiazépines ...

Solvants volatils... Drogues dures...

Hospitalisation : Oui ... Non ...

Si oui : combien ....

Cause de l'hospitalisation :

**Données thérapeutiques :**

Sous : Un seul antipsychotique ... / Plus d'un antipsychotique ...

Si polythérapie : depuis quand ...

Pourquoi ...

Les antipsychotiques prescrits et leurs dosages :

Aripiprazol

Amisulpride

Aripiprazole

Haloperidol

Chlorpromazine

Sulpiride

Prométhazine

Risperidone

Quetiapine

Atomoxétine

Levomepromazine

Olanzapine

Sous traitement depuis : 6 mois et plus ... / Moins de 6 mois ...

Prélèvement au début du traitement : Oui ... / Non ...

Autre traitement psychiatrique :

Antidépresseur...

Anxiolytique...  
 Hypnotiques ...  
 Antiparkinsoniens de synthèse ...  
 Si oui : association dès le début du traitement... / Après apparition d'effets secondaires  
 ...  
 Si après l'apparition des effets secondaires, lesquels :  
  
 Changement de traitement : Oui... Non...  
 Pourquoi :  
 Avez vous des difficultés à suivre le traitement : Oui.../Non ...  
 Si oui, quelle est la raison :

**Effets secondaires :**

Dystonies aiguës ...  
 Syndrome parkinsonien ...  
 Akathisie ...  
 Dyskinésies tardives ...  
 Syndrome malin des neuroleptiques ...  
 Bouche sèche ...  
 Vertiges ...  
 Constipations ...  
 Vision floue ...  
 Convulsion ...  
 Hypotension orthostatique ...  
 Avez vous déjà arrêté ou songé à arrêter votre traitement à cause des effets indésirables :  
 Oui.../Non...  
 Avez vous connaissance de ces effets secondaires avant le début du traitement : Oui .../  
 Non...

SUIVI BIOLOGIQUE DES PATIENTS SOUS ANTIPSYCHOTIQUES

Données	Bilan initial	M 3	M 6
Date			
Poids (Kg)			
IMC (Poids/Taille^2)			
TA			
Bilan lipidique			
Hémogramme			
Transaminases			
Ionogramme sg			
Glycémie à jeun			
F° Rénale MDRD			

# Bibliographie

1. Franck N, Fromager F, Thibaut F., 2005, *Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques*. s.l. : EMC-Psychiatrie.
2. Wolf. 1998., *Module de pharmacologie clinique-DCEM 3- chapitre2 : les neuroleptiques*.
- 3 F., Limosin. s.l. 2006. *Apport des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie.. : L'Encéphale, 32(6):1065-71.*
4. Franck N, Fromager F, Thibaut F. *Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques*. s.l. : EMC-Psychiatrie, 2005.
5. Dubuc., Bruno. 2007.*Le circuit de la récompense. lecerveau.mcgill.ca. [En ligne]*
6. Newcomer JW. *M.review, etabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a.*
7. Tasseti., Pierre. 2015.*Complications orales des médicaments neuroleptiques.*
9. Delay J, Deniker P. 1961.*Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Paris : Masson,*
10. Bobon J, Pinchard A, Collard J, Bobon DP. 1972.*Clinical classification of neuroleptics, with special reference to their antimanic, antiautistic, and ataraxic properties. . 13:123–31.*
11. Deniker P, Ginestet D. 1975. *Les effets psychiques des neuroleptiques. Confront Psychiatriques. 13:135–53.*
12. Petit M, Colonna L. 1978. *Critères de choix d'un neuroleptique. Paris: Expansion Scientifique Française : s.n.,*
13. B., Granger. 2003.*Psychiatrie d'aujourd'hui : du diagnostic au traitement. s.l. : Odile Jacob,*
15. I. Sejjil, A. Oumaya, C. Bouguerra, F. Mehdi, R. Bellaaj, S. Gallali, août 2012.. *Dyskinésies tardives sous neuroleptiques classiques: à propos d'une population tunisienne de schizophrènes. s.l. : EMC - Psychiatrie, 39:536-41.*
16. Costentin. s.l, 2008. *Modulations pharmacologiques des systèmes dopaminergiques : des neuroleptiques à l'aripiprazole. : L'Encephale, 2:46-9.*
17. I. Besnard, C.Gabriel-Bordenave, V. Auclair, C. Roberge juin 2009. *Hyperprolactinémie et neuroleptiques.. s.l. : La lettre de votre apothicaire - Centre hospitalier spécialisé de Caen,*
18. *Secundair, Lévy-Soussan P. 2001.Psychiatrie.*
19. François Pillon, Odile Chambin, janvier 2008. *La schizophrénie et sa thérapeutique antipsychotique. s.l. : Actualités pharmaceutiques, (470):23-7.*
21. Corruble. 2007, *Effets cardiovasculaires des antipsychotiques : synthèse pour le clinicien., E. s.l. : L'Encéphale,. 27-30, 33.*
22. M.D. Drici, M. Benoit, nov 1999..*Traitement antipsychotique et syndrome du QT long acquis médicamenteux. s.l. : La lettre du pharmacologue, 13(9):225-9.*



23. **Plaze. 2008.** *Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques.*, M. s.l. : L'Encéphale., 237-41.
24. **JL Montastruc, H. Bagheri, J.M. Senard. sept 2000,** *Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique : diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuses.* s.l. : La lettre du pharmacologue., 14(7):164-9.
25. **S. Chabroux, E. Haffen, A. Penfornis, 2009.** *Diabète et antipsychotiques de seconde génération.* *Annales d'endocrinologie.* 70:202-10.
26. **Fève., B. mai 2015.** *Mécanismes des effets diabétogènes des médicaments antipsychotiques.* *Médecine des maladies métaboliques.* . 9(3):249-54.
27. **Kohler., Chantal. 2010/2011.** *Les cellules sanguines..*
28. **., Jesus Cardenas. 2020.** *Analyse sanguine des triglycérides (Triglycéridémie).* *www.Doctissimo.fr. [En ligne]*
29. **Vidal.** *www.vidal.fr. [En ligne] 2021.*
30. **Cardenas., Jesus. 2018.** *Les transaminases.* *www.doctissimo.fr. [En ligne]*
31. **[En ligne] 2020.** *www.doctissimo.fr. .*
32. **Dieusaert, Pascal. avril 2015.** *Guide pratique des analyses médicales . s.l. : Editions Maloine,*
33. **Passeport santé. [En ligne] 2011.**
35. **Cardenas., Jesus. 2020.** *Glycémie et diabète : comment savoir si mon taux est normal, élevé ou bas ? .* *www.doctissimo.fr. [En ligne]*
36. **Dosage de l'urée dans le sang. Passeport santé. [En ligne] 2011.**

## Résumé :

### Introduction :

La base du traitement psychiatrique reste toujours, en premier lieu, l'utilisation des psychotropes et ceci depuis leur apparition et ceci, malgré les effets indésirables qu'ils présentent. L'une des classes les plus importantes de psychotropes et la plus utilisée dans le traitement des psychoses, est celle des antipsychotiques. En considérant les effets indésirables (toxicité hématologique et métabolique) de cette classe et en se basant sur nos observations au niveau du service de psychiatrie du CHU de Tlemcen, qui indiquent que la prescription de plus d'une molécule d'antipsychotique est un phénomène très fréquent, notre hypothèse serait que l'association de plusieurs antipsychotiques pourrait engendrer plus d'effets indésirables hématologiques et métaboliques, qu'en cas de monothérapie.

### Objectifs :

#### Objectif principal

Comparer les effets hématologiques entre une population en monothérapie et une population en polythérapie antipsychotiques suivies au service de Psychiatrie du CHU Tlemcen Algérie.

#### Objectifs secondaires

- 3- Description et comparaison de la toxicité métabolique des antipsychotiques chez les deux groupes de la population.
- 4- Description et comparaison des effets secondaires cliniques chez les deux groupes de la population.

### Matériels/Méthode :

Il s'agit d'une étude observationnelle, transversale, prospective à visée comparative entre deux populations sous monothérapie et polythérapie d'antipsychotiques sur une durée de 3 mois à partir de décembre 2020. Après l'obtention des autorisations écrites déposées auprès des médecins cheffes de service de biochimie et d'hémobiologie du CHU Tidjani Damerdji de Tlemcen, nous nous sommes présentées au service de psychiatrie du CHU au niveau de l'aile de consultation pour recruter les patients éligibles à notre étude. Après être passées par les critères d'inclusion et de non inclusion, le patient est amené à répondre à quelques questions afin de remplir la fiche de renseignements par entretien direct. La fiche est souvent complétée par consultation de leurs dossiers médicaux.

Les prélèvements ont eu lieu à partir du 15/12/2020 au niveau de la salle de soin de l'aile de consultation du service de psychiatrie de 9h à 12h du matin, tous les jours de la semaine sauf le jeudi, vendredi et le samedi.

### Résultats/Discussion :

Notre étude a inclus 84 patients, dont 27.4% de femmes et 72.6% d'hommes. 49% sont sous monothérapie tandis que 51% sont sous polythérapie. La tranche d'âge la plus représentée dans notre série est comprise entre 31 et 45 ans et ceci chez les deux groupes.

Nos résultats reflètent une corpulence supérieure à la normale chez une grande partie de nos patients (59.6%), ce pourcentage étant plus élevé chez les patients sous monothérapie (60.98%) que chez ceux sous polythérapie (56.14%).

L'étude des effets indésirables cliniques sur les deux groupes de la population montre une nette apparition du symptôme de bouche sèche en majorité, avec une légère élévation dans le cas de polythérapie (26,5% soit 1,24% en plus).

Le taux de cholestérol est en élévation dans 13,95% du groupe de polythérapie, soit 6,63% en plus de celui de la monothérapie. Cependant, le pourcentage de l'hypertriglycéridémie est supérieur dans la monothérapie (4,14% en plus).

L'étude de la glycémie à jeun a pu montrer que l'hyperglycémie était très présente dans le groupe 2 (polythérapie) avec un taux de 30.23% nettement plus élevé que celui du groupe 1 (Monothérapie).

Le taux des ASAT/ALAT est plus ou moins élevé lors de la monothérapie (ASAT 4.878% > à la normale et ALAT 12.20% > à la normale), que lors de l'utilisation de la polythérapie (ASAT 100% normal, ALAT 11.6% > à la normale)

Un pourcentage faible de taux d'Urée/Créatinine perturbés, soit 4% des patients ayant une créatininémie supérieure à la normale dans le cas de la polythérapie et 2% en cas de la monothérapie.

Un pourcentage d'anémie légèrement plus élevé en cas de monothérapie (7.32%) qu'en cas de polythérapie (2.33%).

Dans le cas de la monothérapie, 9.76% des patients ont une neutropénie légère face à 6.98 % de patients sous polythérapie

Notre étude montre une lymphopénie plus ou moins importante lors de l'utilisation de la polythérapie 25.58% et qui n'est pas exclue non plus dans le cas de la monothérapie 17.07%.

On remarque une hypoéosinophilie dans les 2 groupes ; soit 19.51% chez le premier groupe (monothérapie) contre un pourcentage de 30.23% du deuxième groupe (polythérapie).

### **Conclusion :**

Notre hypothèse, qui indique que la polythérapie induirait plus la toxicité hématologique et métabolique, se confirme avec les paramètres suivants :

- Les lymphocytes
- Les éosinophiles
- Le cholestérol
- La glycémie à jeun
- La Créatinine

**Mots clés :** Psychiatrie, Antipsychotiques, monothérapie, polythérapie, effets indésirables.

### **Abstract:**

### **Introduction:**

The basis of psychiatric treatment remains, in the first place, the use of psychotropic drugs and this since their appearance and this, in spite of the undesirable effects that they present. One of the most important classes of psychotropic drugs and the most used in the treatment of psychosis is that of antipsychotics. Considering the adverse effects (hematological and metabolic toxicity) of this class and based on our observations at the level of the psychiatry department of the CHU of Tlemcen, which indicate that the prescription of more than one antipsychotic molecule is a very frequent phenomenon, our hypothesis would be that the association of several antipsychotics could generate more hematological and metabolic adverse effects, than in case of a monotherapy

### **Objectives:**

Main objective

To compare the hematological effects between a population in monotherapy and a population in polytherapy antipsychotics followed in the service of Psychiatry of the CHU Tlemcen Algeria.

Secondary objectives

Description and comparison of the metabolic toxicity of antipsychotics in the two groups of the population.

Description and comparison of clinical side effects in the two population groups.

**Materials/Method:**

This is an observational, cross-sectional, prospective study with a comparative design between two populations on antipsychotic monotherapy and polytherapy over a 3-month period starting in December 2020. After obtaining written authorizations from the head physicians of the biochemistry and hemobiology departments of the Tidjani Damerdji University Hospital in Tlemcen, we went to the psychiatry department of the university hospital in the consultation wing to recruit the patients eligible for our study. After going through the inclusion and non-inclusion criteria, the patient was asked to answer a few questions in order to fill in the information form by direct interview. The form is often completed by consulting their medical records.

The samples were taken from 15/12/2020 at the level of the care room of the consultation wing of the psychiatry department from 9am to 12am, every day of the week except Thursday, Friday and Saturday.

**Results/Discussion:**

Our study included 84 patients, of which 27.4% were women and 72.6% were men.

49% were on monotherapy while 51% were on combination therapy.

The age range most represented in our series is between 31 and 45 years in both groups.

Our results reflect a higher-than-normal body weight in a large proportion of our patients (59.6%), this percentage being higher in patients under monotherapy (60.98%) than in those under polytherapy (56.14%).

The study of the clinical adverse effects on the two groups of the population shows a clear appearance of the symptom of dry mouth in the majority, with a slight increase in the case of polytherapy (26.5%, i.e. 1.24% more).

The cholesterol level was elevated in 13.95% of the polytherapy group, 6.63% more than the monotherapy group. However, the percentage of hypertriglyceridemia was higher in the monotherapy group (4.14% higher).

The study of fasting blood glucose levels showed that hyperglycemia was very present in group 2 (polytherapy) with a rate of 30.23% significantly higher than that of group 1 (monotherapy).

The ASAT/ALAT level was higher or lower with monotherapy (ASAT 4.878%>normal and ALAT 12.20%>normal), than with polytherapy (ASAT 100% normal, ALAT 11.6%>normal)

A low percentage of disturbed urea/creatinine levels, i.e., 4% of patients with creatinine levels above normal in the case of combination therapy and 2% in the case of monotherapy.

A slightly higher percentage of anemia with monotherapy (7.32%) than with combination therapy (2.33%).

In the case of monotherapy, 9.76% of patients had mild neutropenia compared to 6.98% of patients on polytherapy

Our study shows a more or less important lymphopenia in the case of polytherapy (25.58%) and not excluded in the case of monotherapy (17.07%).

We notice a hypoeosinophilia in both groups; that is 19.51% in the first group (monotherapy) against a percentage of 30.23% of the second group (polytherapy).

**Conclusion:**

Our hypothesis, which indicates that polytherapy would induce more hematological and metabolic toxicity, is confirmed with the following parameters:

- Lymphocytes
- Eosinophils
- Cholesterol
- Fasting blood glucose
- Creatinine

**Key words:** Psychiatry, Antipsychotics, monotherapy, combination therapy, adverse effects.

### المخلص :

#### مقدمة:

أساس العلاج النفسي لا يزال قائما ، في المقام الأول ، هو استخدام المؤثرات العقلية وهذا منذ ظهورها وهذا على الرغم من الآثار غير المرغوب فيها التي تظهر. تعتبر مضادات الذهان من أهم فئات المؤثرات العقلية وأكثرها استخدامًا في علاج الذهان. بالنظر إلى الآثار غير المرغوب فيها (التسمم الدموي والأبيض) لهذه الفئة واستنادًا إلى ملاحظتنا على مستوى الخدمات النفسية في مستشفى تلمسان الجامعي ، والتي تشير إلى أن وصف أكثر من جزيء مضاد للذهان هو أمر متكرر جدًا ، فإن فرضيتنا مع العلم أن الجمع بين العديد من مضادات الذهان يمكن أن يسبب تأثيرات غير مرغوبة تتعلق بالدم والتمثيل الغذائي أكثر من حالة العلاج الأحادي.

#### الأهداف:

##### الهدف الرئيسي

لمقارنة تأثيرات أمراض الدم بين مجموعة سكانية في العلاج الأحادي والسكان في مضادات الذهان المتعددة المعالجة التي تمت مراقبتها في قسم الطب تلمسان الجزائر. CHU النفسي في الأهداف الثانوية

3- وصف ومقارنة السمية الأيضية لمضادات الذهان في مجموعتي السكان.

#### النتائج / المناقشة:

شملت دراستنا 84 مريضا ، 27.4٪ منهم نساء و 72.6٪ رجال.

49٪ على العلاج الأحادي بينما 51٪ على العلاج المركب.

الفئة العمرية الأكثر تمثيلاً في سلسلتنا هي ما بين 31 و 45 عاماً وهذا في كلا المجموعتين.

تعكس نتائجنا بناءً أكبر من الطبيعي في جزء كبير من مرضانا (59.6٪) ، وهذه النسبة أعلى في المرضى الذين يخضعون للعلاج الأحادي

(60.98٪) مقارنة بالمرضى الذين يخضعون للعلاج المركب (56.14٪).

تظهر دراسة الآثار الضارة السريرية على المجموعتين من السكان بداية واضحة لأعراض جفاف الفم في معظم الأحيان ، مع زيادة طفيفة في حالة العلاج المركب (26.5٪ أو 1.24٪ أكثر).

ارتفع مستوى الكوليسترول في 13.95٪ من مجموعة العلاج المركب أي 6.63٪ بالإضافة إلى العلاج الأحادي. ومع ذلك ، فإن النسبة المئوية

لارتفاع شحوم الدم تكون أعلى في العلاج الأحادي (4.14٪ أكثر)

أظهرت دراسة صيام نسبة السكر في الدم أن ارتفاع السكر في الدم كان موجوداً جداً في المجموعة 2 (العلاج المركب) بمعدل 30.23٪ أعلى بكثير من المجموعة 1 (العلاج الأحادي).

< من المعتاد ، مقارنة ALT 12.20٪ طبيعي و ASAT 4.878٪ مرتفعاً إلى حد ما أثناء العلاج الأحادي (ASAT / ALT) يكون معدل

< طبيعي) 11.6٪ ALAT طبيعي ، 100٪ ASAT باستخدام العلاج المركب )

نسبة منخفضة من مستويات اليوريا / الكرياتينين المضطربة ، أي 4٪ من المرضى الذين يعانون من نسبة كرياتينين أعلى من الطبيعي في حالة العلاج المركب و 2٪ في حالة العلاج الأحادي.

نسبة أعلى قليلاً من فقر الدم مع العلاج الأحادي (7.32٪) مقارنة بالعلاج المركب (2.33٪).

في حالة العلاج الأحادي ، يعاني 9.76٪ من المرضى من قلة العدلات الخفيفة مقارنة بـ 6.98٪ من المرضى الذين يخضعون للعلاج المركب

تُظهر دراستنا وجود قلة للمفاويات الأكثر أو أقل أهمية عند استخدام العلاج المركب بنسبة 25.58٪ والتي لا يتم استبعادها أيضاً في حالة العلاج الأحادي بنسبة 17.07٪.

نلاحظ نقص اليوزينييات في المجموعتين ؛ أي 19.51% في المجموعة الأولى (العلاج الأحادي) مقابل 30.23% في المجموعة الثانية (العلاج المركب).

#### استنتاج:

تم تأكيد فرضيتنا ، التي تشير إلى أن العلاج المركب من شأنه أن يؤدي إلى المزيد من السمية الدموية والتمثيل الغذائي ، من خلال المعايير التالية:

- الخلايا الليمفاوية
- الحمضات
- الكوليسترول
- سكر الدم الصائم
- الكرياتينين

**الكلمات المفتاحية:** الطب النفسي ، مضادات الذهان ، العلاج الأحادي ، العلاج المركب ، الآثار الضارة.