

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université abou bekr
belkaid faculté de médecine
Dr. B. Benzerdjeb –
Tlemcen département de
pharmacie



جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
دكتور ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

Projet de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Intitulé du projet :

**Évaluation des effets métaboliques liés à la prise des
antipsychotiques classiques versus atypiques chez les
patients suivis au niveau du service de psychiatrie-
CHU Tlemcen**

Présenté le 11/10/2021 par :

ZEGAR Halima

ZAAZAA Fatima

Président : Pr. A. RAHOUI -Maître de conférences « A » en psychiatrie au CHU Tlemcen-

Membres :

- ❖ Dr. A. SELKA- Maître de conférences « A » en pharmacognosie au CHU Tlemcen.
- ❖ Dr. A. HADJILA -Maitre assistante en Hydro-Bromatologie

Encadreur : Pr. H.BOUCIF- Professeur agrégé en psychiatrie au CHU Tlemcen-

Co-encadreur : Dr W.BOUABDALLAH - Maitre assistante en psychiatrie au CHU Tlemcen

Remerciements

Tout d'abord nous remercions ALLAH de nous avoir donné la santé, la force et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire ;

الحمد لله كما ينبغي لجلال وجهك و لعظيم سلطانك ;

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات ;

الحمد لله حمدا كثيرا

A notre président de jury,

*Madame le professeur **RAHOU***

Nous vous remercions de présider cette thèse et de nous s'accorder l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude pour l'attention que vous portez à ce travail.

Aux membres de notre jury,

C'est avec honneur que nous vous comptons parmi les membres de notre jury. Vous trouverez ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect

A notre encadreur,

*Monsieur le professeur **BOUCIF**,*

Nous vous remercions d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Merci pour votre confiance et de vos précieux conseils. Nous espérons que ce travail est digne de vos attentes.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

*Nos remerciements les plus infinis s'adressent à notre Co-encadrante **Dr BOUABDALLAH**,
Maitre assistante en psychiatrie, d'avoir guidé activement la réalisation de ce travail.*

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre patience, et vos nombreux conseils tout au long de ce travail.

Au personnel du service de psychiatrie:

Les médecins du service

*La pharmacienne : **KHEIRA***

*Les infirmières : **SAMIA, SALIHA et IMANE***

*Secrétaires: **FATIHA et HAFSA***

*Agents de sécurité: **OUKACHA et HLIMA***

*À Toute l'équipe avec laquelle nous avons partagé tant de choses, sur le plan professionnel,
mais aussi sur le plan humain*

C'est un réel plaisir pour nous de travailler à vos cotés.

Merci pour votre aide. Vous êtes une équipe exceptionnelle.

Dédicaces

*À ma très chère **MAMAN**, difficile de te remercier en quelques lignes, merci pour tout l'amour que tu me donnes chaque jour et pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.*

Ma réussite aujourd'hui est aussi la tienne.

*À mon **PAPA**, pour son soutien, son douaa, son affection et la confiance qu'il m'a accordé.*

*Je tiens à adresser mes remerciements aussi à ma famille et plus particulièrement à mon frère **MOHAMED ISLAM**, mes sœurs **FATIHA**, **AMINA**, qui m'ont toujours soutenu et m'ont poussé à continuer mes études. Ce présent travail a pu voir le jour grâce à leurs soutiens ;*

*À mes neveux; **ARWA**, **AMANI**, **MEHDI** et **ABDELWADOUD**. Vous êtes ma source de joie*

*Je remercie aussi du fond de mon cœur mes amies **ASSIA CHAIMAA**, **IMANE**. Leur présence, leur écoute, leur confiance en moi et leur soutien constant m'assurent des bases solides me permettant de préserver et de me surpasser ; je vous aime très fort.*

*Je dédie un grand merci **FATIMA**, ma très chère amie et aussi ma partenaire de mémoire, qui a eu la patience de me supporter durant ce mémoire et m'a encouragé et soutenu pendant tous les moments difficiles vécus tout au long de ce projet.*

*À **HADJER**, pour son aide à la réalisation de cette thèse ;*

À tous ceux ayant contribué d'une manière ou d'autre à la réalisation de ce travail

À toute ma promotion avec laquelle j'ai partagé des moments inoubliables.

À toute personne que je n'ai pas citée, mais qui font partie de ma vie

HACIMA

À l'être le plus chère dans ma vie, à ma mère, pour tes sacrifices, ton amour, ton soutien. Ma réussite est la tienne, qu'Allah t'accorde une bonne santé et longue vie.

À mon père qui m'a tout donné. C'est grâce à toi que je suis là aujourd'hui, qu'Allah t'accorde une bonne santé et longue vie

*Aux personnes dont j'ai bien aimé leur présence dans ce jour, à mes sœurs **FATIHA**, **FARAH** et mes frères **MOHAMED** et **MOUSSA**. Je dédie ce travail dont le grand plaisir leur revient en premier lieu pour leurs aides.*

À ma tante que j'aime beaucoup, que dieu te garde et te procure santé et bonheur.

*À mon binôme **HALIMA**, merci d'avoir partagé les bons comme les mauvais moments, d'avoir toujours eu une oreille attentive et de m'avoir conseillé avec bienveillance. Merci pour ta joie de vivre, c'est un bonheur de t'avoir comme amie.*

*À **FERIEL** et **MALIKA**, vous êtes ma plus belle rencontre amicale. Vos conseils et vos encouragements m'ont donné du tonus pour aller de l'avant. Je vous aime beaucoup.*

*À **KALIDA** et **SABAH**, vous m'avez toujours soutenu et m'encouragé ; en témoignage de l'amitié qui nous a unie et les souvenirs de tous les moments passés ensemble, je vous dédie ce travail.*

À tous mes amis de la sixième année pharmacie.

À toute personne qui occupe une place dans mon cœur.

FATIHA

TABLE DES MATIERES :

Liste des abréviations :.....	VIII
Liste des tableaux.....	XI
Liste des figures.....	XII
<i>Partie Théorique</i>	1
INTRODUCTION :	2
CHAPITRE 01 : LES TROUBLES MENTAUX	4
I. DÉFINITIONS :	5
II. HISTORIQUE :	6
III. EPIDEMIOLOGIE :	7
IV. PRINCIPAUX TROUBLES MENTAUX :	7
IV.1 Les troubles psychotiques :	7
IV.2 Les troubles de la personnalité :	10
IV.3 Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) :	11
IV.4 Les troubles bipolaires :	11
IV.5 Les troubles de comportement :	12
IV.6 Dépression psychotique :	13
IV.7 Troubles anxieux :	13
CHAPITRE 02 : LES ANTIPSYCHOTIQUES	14
I. HISTORIQUE :	15
II. DEFINITION :	16
III. LES ANTIPSYCHOTIQUES CONVETIONNELS :	17
III.1 Classifications :	17
III.2 Pharmacocinétique :	22
III.3 Pharmacodynamique :	24
III.4 Thérapeutique :	26
III.5 Interactions pharmacologiques :	33
IV. LES ANTIPSYCHOTIQUES DE DEUXIEME GENERATION :	34

IV.1	Classification :	34
IV.2	Pharmacodynamie :.....	36
IV.3	Pharmacocinétique :.....	38
IV.4	Indications :.....	39
IV.5	Les effets indésirables :	40
IV.6	Contres indications :.....	41
IV.7	Les principales interactions médicamenteuses:.....	42
V. NEUROLEPTIQUES ET ANTIPSYCHOTIQUES A ACTION		
PROLONGEE :.....		43
V.1	Les neuroleptiques à action prolongée(NAP) :.....	43
V.2	Les antipsychotiques a action prolongée (APAP) :.....	44
CHAPITRE 03 : LE SYNDROME METABOLIQUE SOUS		
ANTIPSYCHOTIQUES		46
I. LE SYNDROME METABOLIQUE :		47
I.1	Historique :	47
I.2	Définition :	48
I.3	Épidémiologie du syndrome métabolique :	51
I.4	Facteurs de risque :	52
I.5	Physiopathologie du syndrome métabolique :	58
I.6	Anomalies associées au syndrome métabolique :	67
I.7	Complications du syndrome métabolique :	69
I.8	La prise en charge du syndrome métabolique	70
II.LES TROUBLES METABOLIQUES SOUS ANTIPSYCHOTIQUES : 72		
II.1	Gain de poids :.....	73
II.2	Perturbations du métabolisme glucidique et diabète :	77
II.3	Perturbation du métabolisme des lipides:	79
II.4	Les recommandations	82
<i>Partie pratique</i>		84
I. BUT DE L'ETUDE :		85

II. L'OBJECTIF PRINCIPAL :	85
III. OBJECTIFS SECONDAIRES :	85
IV. POPULATIONS ET METHODES :	86
IV.1 Type de l'étude :	86
IV.2 Population d'étude :	86
IV.3 Analyse statistique:	89
IV.4 Les limites de l'étude :	89
V. RESULTATS :	91
V.1 Présentation des deux populations:	91
V.2 Caractérisations sociodémographiques :	91
V.3 Caractérisation clinique et thérapeutique de la population d'étude :	95
VI. DISCUSSION :	111
VII. CONCLUSION :	119
LES ANNEXES :	121
BIBLIOGRAPHIE :	134

Liste des abréviations :

AA: Anti-autistique.

AACE: American Academy of Clinical Endocrinologist.

ACACB: Acétyl-Coa carboxylase beta.

AD: Antidélirant.

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

AGNE: Acides gras non estérifiés.

AHA: American heart association.

AM: Antimaniaque.

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

APA: American psychiatric association.

APAP: Antipsychotiques à action prolongée.

ARN: Acide ribonucléique.

ASC: Air sous la courbe.

ASD: Antagonistes sérotonine-dopamine.

ASP: Antipsychotiques de seconde génération.

ATPIII: Adult Treatment Panel III.

BMI: Body mass index.

CATIE: Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness.

CEBPA: CCAAT/enhancer-binding protein alpha.

CETP: Cholesteryl ester transfer protein.

CHC: Carcinome hépatocellulaire.

CHU: Centre hospitalo-universitaire.

CIM: Classification internationale des maladies.

CPK: Créatine phosphokinase.

CRP: C reactive protein.

CYP : Cytochrome P.

DCI: Dénomination commune internationale.

DT2: Diabète type 2.

DSM: Diagnostic and statistical manual of mental disorders.

ECG: Electrocardiogramme.

EGIR: Groupe européen d'étude de la résistance à l'insuline.

EUFEST: The European first episode schizophrenia trial.

FMO: Flavin-containing monooxygenase.

GABA: Gamma-amino-butyric acid.

HAS: Haute autorité de santé.

HDL: High density lipoprotein.

IDF: International diabetes federation.

IMC: Indice de masse corporelle.

LDL: Low density lipoprotein.

LP: Libération prolongée.

NAP: Neuroleptiques à action prolongée.

NCEP: National cholesterol education program.

NHANES III: La third national health and nutrition examination survey.

NHLBI: National heart, lung and blood institute.

NLP: Neuroleptiques.

OMS: Organisation mondiale de santé.

PAI : Plasminogen activator inhibitor.

PEE: Perturbateurs endocriniens environnementaux.

PIF: Prolactin inhibiting factor.

PO: Per-os.

PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor.

QT: Intervalle QT (électrocardiogramme).

RAISE: Recovery after an initial schizophrenia episode.

RGO: Reflux gastro-œsophagien.

SAHOS: Syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil.

SNC: Système nerveux central.

SOHO: Schizophrenia outpatient health outcome.

SOPK: Syndrome des ovaires polykystiques.

TAD : Tension artérielle diastolique.

TAS : Tension artérielle systolique.

TED: Troubles envahissants du développement.

TG: Triglycerides.

TNF: Tumor necrosis factor alpha.

TOC: Troubles obsessionnels compulsifs.

TT: Tour de taille.

VLDL: Very low density lipoprotein.

VS: Versus.

WOSCOPS: West Scotland coronary prevention study.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Historique des antipsychotiques	15
Tableau 2 : Effets des antipsychotiques selon la voie dopaminergique concernée	24
Tableau 3 : Effets des antipsychotiques selon les différents voies non dopaminergiques	25
Tableau 4 : Les caractéristiques pharmacocinétiques des antipsychotiques atypiques	38
Tableau 5 : Les contre-indications des antipsychotiques atypiques.	42
Tableau 6 : Critères du syndrome métabolique selon les définitions du syndrome métabolique.....	48
Tableau 7: Les perturbations métaboliques sous antipsychotiques de première et de deuxième génération.....	100
Tableau 8 : Le médicament le plus incriminé dans les troubles métaboliques dans la classe des antipsychotiques conventionnels.....	102
Tableau 9 : Le médicament le plus incriminé dans les troubles métaboliques dans la classe des antipsychotiques atypiques.	103
Tableau 10: Fréquence du syndrome métabolique chez les deux populations réparti selon le sexe.....	105
Tableau 11: La répartition des patients selon l'âge chez les sujets ayant un syndrome métabolique.....	106
Tableau 12 : Les antécédents familiaux de maladie métaboliques chez les sujets ayant un syndrome métabolique.....	107
Tableau 13 : Les habitudes toxiques chez les sujets ayant un syndrome métabolique.	108

Liste des figures

Figure 1: Classement bipolaire des neuroleptiques selon Lambert(1960).....	17
Figure 2: Etoile de liège d'après Bobon et Al.	18
Figure 3: Structure générale d'une phénothiazine.	20
Figure 4: structure générale d'une thioxanthène.....	21
Figure 5: structure générale d'une butyrophénone.	21
Figure 6: Structure générale du sulpiride (Dogmatil®).....	22
Figure 7: structure chimiques des dibenzodiazépines (Olanzapine, clozapine, quétiapine)....	35
Figure 8: Structure chimique des benzioxazoles (rispéridone)	35
Figure 9: Structure chimique des benzamides.	35
Figure 10: Structure chimique des indoles.....	36
Figure 11: Structure chimique des quinolones(Aripiprazole).....	36
Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe.	91
Figure 13 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.	92
Figure 14: Répartition des patients selon le sexe et la tranche d'âge.	92
Figure 15: Répartition des patients selon la situation familiale.	93
Figure 16 : Répartition de la population selon le niveau d'instruction.	93
Figure 17: Répartition des patients selon la profession.	94
Figure 18 : Répartition des patients selon les habitudes toxiques.	94
Figure 19 : Répartition des patients selon le diagnostic médical.	95
Figure 20 : Répartition des patients selon les antécédents personnels.	95
Figure 21 : Répartition des patients selon les ATCD familiaux des maladies métaboliques. .	96
Figure 22 : Répartition des patients selon les ATCD psychiatriques.	96
Figure 23 : Répartition des patients selon l'hospitalisation.	97
Figure 24 : répartition des patients hospitalisés selon la cause d'hospitalisation.	97
Figure 25 : Répartition des patients selon le traitement reçu.....	98
Figure 26 : Répartition des patients selon le médicament prescrit.....	98
Figure 27 : Répartition des patients selon la durée d'utilisation de traitement antipsychotique.....	99
Figure 28 : Répartition des deux populations selon l'IMC.	100
Figure 29 : Les perturbations métaboliques sous antipsychotiques de première et de deuxième génération.....	101

Figure 30 : Le médicament le plus incriminé dans les troubles métaboliques dans la classe des antipsychotiques conventionnels.....	102
Figure 31 : Le médicament le plus incriminé dans les troubles métaboliques dans la classe des antipsychotiques atypiques.	104
Figure 32 : Fréquence du syndrome métabolique chez les deux populations.....	104
Figure 33 : Fréquence du syndrome métabolique chez les deux populations réparti selon le sexe.	105
Figure 34 : La répartition des patients selon l'âge chez les sujets ayant un syndrome métabolique.	106
Figure 35 : Les antécédents familiaux de maladie métaboliques chez les sujets ayant un syndrome métabolique.....	107
Figure 36 : Les habitudes toxiques chez les sujets ayant un syndrome métabolique.....	108
Figure 37 : Le médicament le plus incriminé dans le syndrome métabolique dans la classe des antipsychotiques typiques.	109
Figure 38 : Le médicament le plus incriminé dans le syndrome métabolique dans la classe des antipsychotiques atypiques.	109

Partie

Théorique

Introduction :

La psychiatrie est une spécialité « à part » dans l'ensemble des spécialités médicales car elle traite la partie la plus intime et donc de la plus « incertaine » de l'être humain, bien au-delà de l'apparence physique, toujours modifiable.

Les troubles mentaux représentent 7,4% de la charge globale de morbidité et constituent la principale cause d'incapacité selon l'OMS [1], la réduction de l'espérance de vie de ces patients est de 10 à 20 ans.[2]

D'après les études, les patients atteints de pathologies psychiatriques ont deux fois plus de risques de mortalité par une pathologie cardiovasculaire [3], en raison des affections métaboliques très fréquentes, comme l'obésité, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies ou le diabète de type 2 (DT2) liés à la prise des antipsychotiques d'une part et à la pathologie elle-même d'autre part.

L'ensemble de ces affections est regroupé sous le nom de syndrome métabolique qui se définit comme étant un groupe des changements au niveau du tissu adipeux et de l'appétit, du métabolisme du glucose et des lipides.[4-6]

Tous les antipsychotiques, de première ou de deuxième génération sont considérés comme responsables de prise de poids ainsi que de troubles métaboliques mais à des degrés différents.

À partir de ce que nous venons de développer se pose la question suivante : Le syndrome métabolique est-il réellement plus important chez les personnes traités par les antipsychotiques atypiques que ceux traités par les antipsychotiques conventionnels?

L'objectif principal de ce travail est de comparer la fréquence d'apparition des effets secondaires métaboliques liée à la prise des antipsychotiques classiques versus atypiques chez les patients suivis au niveau de service de psychiatrie- CHU Tlemcen.

Pour pouvoir répondre à cette question, on a réalisé une étude observationnelle au niveau du service de psychiatrie CHU Tlemcen en comparant la fréquence d'apparition des perturbations du bilan biochimique, de tour de taille et de la pression artérielle chez les patients sous antipsychotiques atypiques par rapport à ceux traités par les neuroleptiques conventionnels.

L'hypothèse de notre travail est que les antipsychotiques atypiques ont significativement d'avantage d'effets métaboliques et cardio-métaboliques par rapport aux antipsychotiques classiques.

CHAPITRE 01 :

Les troubles mentaux

I. Définitions :

Le terme « maladie mentale » est dérivé du terme « troubles mentaux » et lui est donc étroitement lié. Les définitions suivantes clarifie les concepts liés à la santé mentale :[7]

- **Santé mentale :**

Un état de bonheur dans lequel la personne peut comprendre ses propres capacités, peut surmonter les tensions normales de la vie, être capable de s'engager dans un travail productif et fructueux, et peut contribuer à la vie de sa communauté.[8]

- **Maladie mentale :**

Les maladies mentales sont caractérisées par des changements dans la pensée, l'humeur ou le comportement associées à un état de détresse et de dysfonctionnement marqué. [9]

- **Trouble mental :**

Trouble mental : « Un syndrome caractérisé par des troubles cognitifs, émotionnels ou comportementaux cliniquement significatifs reflétant le dysfonctionnement des processus psychologiques, biologiques ou développementaux sous-tendant le fonctionnement mental. Les troubles mentaux sont généralement associés à une détresse considérable dans les activités sociales ou professionnelles ou dans d'autres activités importantes». [10]

La maladie mental se manifeste par :

- Des signes de changement, que l'entourage peut remarquer dans le comportement de la personne atteinte.
- Des symptômes, que ressent la personne elle-même.

Il n'est pas toujours possible de distinguer clairement la maladie mentale du comportement d'une personne en bonne santé.

Tout le monde peut avoir des perturbations psychiques mais c'est la persistance de la détresse et/ou l'interférence avec sa vie quotidienne qui sont considérées comme des troubles mentaux.[11]

II. Historique :

Selon les époques, les troubles mentaux sont l'œuvre de Dieu; du diable, de l'esprit; de l'inconscient; du cerveau; des gènes; ou de la société.[12]

Les malades mentaux étaient considérés comme des criminels jusqu'à 1656, date de la fondation de l'Hôpital général. Au cours de cette époque appelée « grand renfermement » décrite par Michel Foucault, les malades mentaux ne bénéficiaient pas de soins, ils étaient juste enfermés et enchaînés.[13] Grâce à Philippe Pinel (médecin chef de la Salpêtrière) que les fous ont pu être soignés en créant des hôpitaux dédiés à ces patients.[14]

La médecine arabe est le résultat de connaissance sous de nombreux aspect ; elle est particulièrement influencée par la médecine grecque. Les médecins arabes de cette période utilisaient différents types des traitements dans les Bimâristâns notamment la psychothérapie et la musicothérapie. Bimâristâns=contexte socio-économique.[15]

Au début du XIX^{ème} siècle, le mot psychiatrie « médecine de l'âme » est inventé par Johann Christian Reil en 1808, indiquant que les méthodes de traitement psychique sont parmi les méthodes médicales et chirurgicales les mieux étudiées.[16]

A partir du milieu du XIX^{ème} siècle, les travaux du psychiatre allemand d'Emil Kraepelin -considéré comme le fondateur de la psychiatrie scientifique moderne- permettent de différencier entre les troubles mentaux et de distinguer entre la schizophrénie caractérisée par une psychose chronique et les psychoses maniaco-dépressives.[17]

A partir de la fin du XIX^{ème} siècle, le Bureau International de Statistique (Paris) a publié une classification international des maladies, qui a été révisée tous les dix ans, puis elle a été poursuivie par le bureau de santé de la société des nations (Genève) ensuite, après la seconde guerre mondiale, par la 5^{ème} édition de l'OMS.[18]

Dans les années 1950, la chlorpromazine est devenue le premier médicament pour traiter les maladies mentales. Laborit et Huguenard ont découvert un cocktail lytique (mélange de chlorpromazine prométhazine et pethidine) conçu pour faciliter les interventions chirurgicales sous anesthésie locale car la phénothiazine a des effets sédatifs, hypnotiques et anxiolytiques.[19]

En 1958, l'halopéridol qui possède des propriétés antipsychotiques est synthétisé par le laboratoire Janssen.[20]

Grâce à l'apparition de ces nouvelles molécules, la psychiatrie a connu une véritable révolution thérapeutique qui a retenti favorablement sur la qualité de vie du patient en améliorant son observance médicamenteuse et a lui permettre une réintégration socioprofessionnel.[21]

III. Epidémiologie :

Selon les études épidémiologiques ; environ 20% à 25% de la population souffrent d'une maladie mentale à un instant donné.[22]

Leur pic d'apparition est situé entre 15 et 25 ans.[2] Ils sont généralement plus précoces chez les hommes (18-25ans) que chez les femmes (20-35ans).[23]

Les troubles mentaux représentent 7,4% de la charge globale de morbidité et constituent la principale cause d'incapacité selon l'OMS[1]. La réduction de l'espérance de vie de ces patients est de 10 à 20 ans.[2]

En 2020, la dépression est considérée la deuxième cause de handicap et de mort prématurée après les maladies coronariennes selon l'OMS.[24]

IV. Principaux troubles mentaux :

Il existe nombreuses façons pour définir les troubles mentaux. Cependant, deux classifications internationales de diagnostic sont reconnues en psychiatrie, à savoir la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et celle de l'Association Américaine de Psychiatrie.

Nous nous sommes basés sur la classification Américaine DSM-IV Tr pour donner une définition des principaux troubles psychiques.[25]

IV.1 Les troubles psychotiques :

Le terme de psychose désigne des états psychiques caractérisés par une altération profonde de la conscience du sujet et de son rapport avec la réalité[26]. On distingue d'une part, les

psychoses aiguës caractérisées par un début brutal, et d'autre part les psychoses chroniques caractérisées par une durée supérieure à six mois et qui s'installent plus lentement avec l'apparition de symptômes prodromiques comme un isolement ou un retard d'apprentissage.

IV.1.1 Les psychoses aiguës :

IV.1.1.A Le trouble psychotique bref :

Est un trouble psychotique de courte durée sans altération de fonctionnement résiduelle après l'épisode aiguë et donc il se définit par trois critères :

- La présence des symptômes psychotiques (délire, hallucination, discours ou comportement désorganisé).
- Leur durée variant de 1 jour à 1 mois.
- Des critères d'exclusions psychiatriques et organiques.

Un critère additionnel précise la présence ou non des facteurs déclenchants. [27]

IV.1.1.B Le trouble schizophréniforme :

Situe entre le trouble psychotique bref et la schizophrénie en termes de durée. Un diagnostic de trouble schizophréniforme peut être initialement posé avant qu'un diagnostic de schizophrénie soit fait, selon l'évolution des symptômes psychotiques. Ils se définissent par deux critères :

- La présence de symptômes schizophréniques (idées délirantes, hallucination, discours ou comportement désorganisé, symptômes négatifs) et l'exclusion d'un trouble de l'humeur, d'un trouble schizoaffectif ou d'un trouble organique.
- Une durée allant de 1 à 6 mois.[27]

IV.1.2 Les psychoses chroniques :

IV.1.2.A La schizophrénie :

La schizophrénie est communément assimilée à la folie. Le terme « schizophrénie » a été créé en 1911 par un psychiatre suisse : Eugène Bleuler. Il provient du grec « schizein » (fractionnement), et « phrèn » (l'esprit). Selon Bleuler, était considéré comme schizophrène un malade présentant une dissociation mentale ainsi qu'une évolution chronique des troubles.

Cette dissociation mentale est très variable d'un patient à l'autre. Elle se traduit par une scission entre la personnalité et la conscience du sujet, elle s'observe sur les plans psychomoteurs, sur ceux de la pensée, du langage et de l'affect.[28, 29]

La définition donnée par le psychiatre français, Henri Ey, de la schizophrénie reste la référence diagnostique pour de nombreux spécialistes : « ensemble des troubles caractérisés par une évolution chronique, dans lesquelles dominent la discordance, l'incohérence idéo-verbale, l'ambivalence, l'autisme, des idées délirantes et les hallucinations mal systématisées, et les profondes perturbations affectives ».[29]

La maladie est caractérisée par plusieurs symptômes : des symptômes dits positifs comme la présence d'idées délirantes, d'hallucinations, d'un comportement ou d'un discours désorganisé et de symptômes dits négatifs comme un repli sur soi, une perte de volonté, un apragmatisme ou un émoussement affectif.[30]. Il en résulte un appauvrissement des relations interpersonnelles et des difficultés dans la vie professionnelle[31]. La prévalence de la maladie s'élève à 1% et n'épargne aucun lieu géographique, elle débute à la fin de l'adolescence ou chez l'adulte jeune (entre 18 et 25 ans) et touche autant les hommes que les femmes. Malgré les avancées de la science, l'étiopathogénie reste obscure. Cependant, plusieurs théories ont vu le jour. L'une d'entre elles semble particulièrement intéressante et fait intervenir une dérégulation des neurotransmetteurs cérébraux dont notamment la dopamine.[32]

IV.1.2.B Le trouble délirant :

Il s'agit d'un ensemble de troubles psychopathologiques qui se caractérisent par une altération de la perception de la réalité associée à une conviction inébranlable. Contrairement à la schizophrénie, les sujets atteints conservent une certaine adaptation sociale et ne sont pas complètement marginalisés. Le trouble délirant se définit par la présence d'idées délirantes[33]. L'âge d'apparition est situé entre 30 et 50 ans et touche principalement les femmes. Les thèmes sont divers et peuvent faire intervenir la passion, on parlera dans ce cas de délire érotomane, lorsque le patient est persuadé d'être aimé par quelqu'un souvent d'un rang social plus élevé [34]. La prise en charge de ces patients est très délicate dans la mesure où le patient n'a pas forcément conscience de sa pathologie. Ainsi le thérapeute ne doit pas s'opposer au délire mais au contraire faire preuve d'empathie et établir une véritable

relation thérapeutique pour amener le patient à accepter un traitement médicamenteux neuroleptique.[35]

IV.1.2.C Le trouble schizo-affectif ou schizophrénie dysthymique :

Est une affection le plus souvent épisodique, dont les accès associent une symptomatologie de la phase active de la schizophrénie à un syndrome thymique maniaque, dépressif ou mixte. Entre les épisodes aigus, il n'y a pas ou peu des symptômes négatifs et la dégradation du fonctionnement social est modérée ou absente. Il désigne peut-être une population hétérogène où se révèle un jour des patients en fait schizophrènes, paranoïdes, bipolaires. Néanmoins, certains sujets connaîtraient véritablement une évolution particulière, et leur pronostic serait intermédiaire entre celui du trouble bipolaire et celui de la schizophrénie.[35]

IV.1.2.D La schizophrénie résistante :

Elle peut être traduite par deux axes de compréhension : d'une part, comme la persistance des symptômes schizophréniques chez un patient soumis à un traitement médicamenteux supposé efficace ; ou d'autre part, comme l'inefficacité des traitements disponibles dans certaines formes de schizophrénies non clairement étiquetées.[36]

IV.2 Les troubles de la personnalité :

Ces troubles débutent généralement à l'adolescence et persistent de façon stable (sans rémission ni exacerbation) à l'âge adulte. Ils s'expriment dans quasiment toutes les aires de fonctionnement d'un sujet et se manifestent sous la forme de réponses comportementales stéréotypées. Les sujets présentant un trouble de la personnalité en viennent à être incapables de répondre d'une façon adaptée aux situations courantes. Ils présentent un niveau de stress psychosocial élevé, une difficulté à répondre de façon optimale aux demandes de l'environnement, une tendance à se retrouver de façon répétitive dans des situations d'échec et ils ressentent généralement une détresse subjective [37, 38]. Les trois caractéristiques essentielles pour déterminer la présence d'un trouble de la personnalité sont l'identification d'un patron de comportements persistant, rigide et généralisé (APA, 1994; OMS, 1992).

Chaque trouble de personnalité possède des caractéristiques particulières qui permettent de l'identifier selon le DSM-IV Tr :

- Le groupe A, correspondant à la personnalité "psychotique". Il comprend la personnalité paranoïaque, schizoïdes et schizotypiques (sujets bizarres ou excentriques).
- Le groupe B, qui compris les personnalités antisociales, borderlines, histrioniques et narcissiques (sujets d'apparence théâtrale, émotifs et capricieux).
- Le groupe C, qui correspondant aux personnalités "névrotiques". Il comprend les personnalités évitantes, dépendantes et obsessionnelles compulsives (sujets anxieux et craintifs).

IV.3 Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) :

TOC est caractérisé par des pensées, des pulsions, ou des images indésirables et intrusives (obsessions) , ainsi leur présence entraîne en général une détresse ou une anxiété marquée et/ou par des comportements répétitifs ou des actes mentaux que les sujets sentent à faire pour réduire ou éviter l'angoisse que provoquent les obsessions.[39]

Les TOC sont légèrement plus fréquents chez les femmes que chez les hommes et concernent environ 1 à 2 % de la population. [40]L'âge moyen d'apparition des TOC est de 19 à 20 ans, mais environ 21% des cas commencent avant l'âge de 10 ans.[41]

IV.4 Les troubles bipolaires :

La maladie bipolaire est une maladie mentale chronique de la famille des troubles de l'humeur.[42]

Les troubles bipolaires, autrefois connus sous l'appellation de psychose maniacodépressive, se caractérisent par une alternance particulièrement marquée entre une phase d'euphorie intense (manie) et une dépression profonde, entrecoupée par des périodes de stabilité émotionnelle appelée euthymie qui peut s'étendre sur plusieurs années.[43]

Le trouble bipolaire touche environ 1,2% de la population mais affecterait autant les hommes que les femmes. Il se révèle le plus souvent au début de l'âge adulte, en moyenne entre 18 et 24 ans.[44]

IV.5 Les troubles de comportement :

IV.5.1 Chez l'enfant :

Certaines pathologies affectent profondément le comportement de l'enfant dont notamment les troubles envahissants du développement (TED). La classification internationale des maladies (CIM-10) de l'Organisation Mondiale de la Santé définit les TED comme étant : « un groupe de troubles caractérisés par des altérations qualitatives des interactions sociales réciproques et des modalités de communication, ainsi que par un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif. Ces anomalies qualitatives constituent une caractéristique envahissante du fonctionnement du sujet, en toutes situations. Il convient de noter l'autisme, trouble développemental ... La prise en charge des problèmes de comportement chez les enfants intellectuellement handicapés ou atteints de pathologies comme les troubles du spectre autistique peuvent s'avérer difficile. Le manque de compréhension de ces enfants peut parfois aboutir à des gestes d'agressivité. Il n'est pas rare que les patients atteints présentent des troubles psychotiques, en plus des symptômes traditionnels d'isolement et de retard de communication [45]. Certains médicaments antipsychotiques peuvent être prescrits pour leurs effets sédatifs afin que l'enfant montre moins d'irritabilité comme c'est le cas de l'aripiprazole.

IV.5.2 Chez la personne âgée :

Il peut avoir une modification du comportement avec l'apparition d'une agressivité aussi bien physique que verbale, une agitation, de l'anxiété et des psychoses lorsqu'elle est atteinte de démence. Ces psychoses se traduisent généralement par des hallucinations, des illusions et des troubles de l'identification, en rapport avec la détérioration globale des fonctions cognitives. L'agressivité et l'agitation sont des troubles fréquents dans les établissements hospitaliers pour personnes âgées dépendantes avec une prévalence moyenne de 81% chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer[46] et constituent un véritable obstacle à la relation thérapeutique. L'agitation légère peut être contenue par une attitude calme, ferme mais non hostile. En revanche, l'approche médicamenteuse est indispensable dans le cas d'une agitation sévère. Parmi les médicaments prescrits, on retrouve le tiapridal et l'halopéridol qui restent les molécules les plus utilisées. Cependant depuis quelques années, de nombreuses études montrent que la survenue d'effets indésirables graves liés à l'utilisation des neuroleptiques chez la personne âgée démente avec un risque majoré de chutes [47],

d'accidents vasculaires cérébraux et de décès par rapport à la personne âgée démente qui ne prend pas de neuroleptiques[48].

IV.6 Dépression psychotique :

Elle est également appelée : épisode dépressif majeur avec symptômes psychotiques (EDT2P) ou mélancolie délirante. Les patients souffrant de dépression psychotique présentent des symptômes spécifiques de la dépression avec des idées délirantes, des hallucinations et parfois également une stupeur dépressive, qui correspond à un ralentissement psychomoteur. Elle concerne environ 1 patient sur 5 et pour traiter ce type des patients, l'administration d'un antidépresseur est indiquée. Lorsque cela ne suffit pas, un antipsychotique peut compléter le traitement.[49]

IV.7 Troubles anxieux :

Les troubles anxieux consistent un groupe des pathologies hétérogènes : Trouble panique, Trouble anxiété généralisée, Agoraphobie,... dans lesquelles l'anxiété occupe un emplacement central. L'anxiété est un état émotionnel en prévision d'un événement menaçant, caractérisé par des peurs pénibles, d'hypervigilance, d'appréhension et de certain danger imminent. Triade clinique de l'anxiété combine des symptômes psychologiques, physiques et comportementaux.

Les troubles anxieux touchent jusqu'à 20% de la population générale et commencent le plus souvent à l'adolescence avec une prédominance féminine.

CHAPITRE 02 :

Les antipsychotiques

I. Historique :

Jusqu'au milieu du siècle dernier, la prise en charge des patients souffrant de troubles mentaux se faisait par contention physique par camisoles de force, les lobotomies, ou les comas insuliniques, ou par l'administration de sédatifs classiques ou d'hypnotiques tels que le bromure, le chloral ou les barbituriques.[50]

Dès 1952, Delay et Denicker dans la continuité de Laborit ont posé les indications d'utilisation de chlorpromazine chez les patients atteints de psychoses aiguës ou en phase processuelle aiguë [51] et donc ouvrant la voie au développement d'une nouvelle classe de psychotropes, initialement dénommés « neuroleptiques », compte tenu des effets secondaires neurologiques des premières molécules.[52] Cette classe médicamenteuse s'est ensuite considérablement enrichies et on préfère aujourd'hui utiliser le terme « d'antipsychotique » en référence à leur action thérapeutique ; les molécules plus récentes ont en effet des mécanismes d'action différents et présentent moins d'effets secondaires extrapyramidaux.[53, 54]

Tableau 1 : Historique des antipsychotiques[50-52, 54-58]

Antiquité	La plante <i>Rauwolfia serpentina</i> , contenant de la réserpine, était utilisée pour soulager les « troubles de l'âme » et lutte contre l'insomnie.
1845	Le terme « psychose » est utilisé pour la première fois par le médecin autrichien Von Feuchtersleben.
1900	En Allemagne, Kraepelin fonde le premier laboratoire de psychopharmacologie, dans lequel il évalue le pouvoir thérapeutique des psychotropes chez l'humain.
1931	Sen et Bose ont publié le premier rapport sur l'utilisation de la réserpine pour traiter l'insanité.
1933	Sakel se sert du choc insulinaire (coma hypoglycémique résultant d'une chute du taux de sucre dans le sang) pour traiter la schizophrénie.
1934	Von Meduna met à profit les convulsions provoquées par le cardiazol pour traiter la schizophrénie.
1937	Cerletti et Bini introduisent l'électrochoc pour traiter les psychoses. Le passage d'un bref courant électrique dans le cerveau permet de déclencher une crise convulsive, suivie parfois d'une amnésie (perte de mémoire) qui soulage certains patients.
1950	Charpentier synthétise la chlorpromazine, un antipsychotique de la classe des phénothiazines.
1952	La chlorpromazine a été utilisée par Laborit pour traiter les sujets atteints de manie puis par Delay et Deniker en psychiatrie, ce qui a

	marqué le début de la psychopharmacologie moderne.
1958	Janssen a découvert les propriétés antipsychotiques de l'halopéridol, qu'est une butyrophénone dont la structure chimique est complètement différente de celle de la chlorpromazine.
1959	Le chlorprothixène est le premier antipsychotique de type thioxanthène à être commercialisé.
Années 1960	Expansion rapide de la recherche en psychopharmacologie et naissance de diverses théories sur les mécanismes d'action des psychotropes. L'efficacité clinique de plusieurs psychotropes est fermement établie pendant cette décennie.
1960- 2000	L'élucidation du rôle des amines biogènes et de leurs récepteurs centraux aide grandement à comprendre les causes des maladies mentales. La mise au point de nouveaux médicaments antipsychotiques, notamment les antipsychotiques atypiques, a un impact considérable dans la pratique de la psychiatrie.
2002	La cartographie du génome humain ouvre la voie à l'étude approfondie des aspects génétiques des psychoses.

II. Définition :

Les antipsychotiques appartiennent à la vaste catégorie des psychotropes ou des agents psychoactifs. Etymologiquement, le terme psychotrope est constitué de psukhê – âme sensible, esprit – et de tropos – mouvement, transformation – le terme psychotrope signifie donc littéralement qui transforme l'esprit. Pour le dictionnaire de la psychologie, les psychotropes sont des substances capables de modifier le psychisme et le comportement, en agissant directement sur le système nerveux central de ceux qui les consomment. [59, 60]

Les antipsychotiques ont été définis par Delay et Deniker selon les cinq critères suivants :

- ❖ Créer un état d'indifférence psychomotrice spéciale : neutralité émotionnelle hypokinésique ; effet sédatif ; effet « angolytique » (action sur l'angoisse psychotique).
- ❖ Efficacité contre l'excitation et l'agitation : action thymoleptique antimaniaque et action agressolytique.
- ❖ Action réductrice des troubles psychotiques aigus et chroniques : antihallucinatoires ; antidélirants ; action désinhibitrice (anti-autistique de Bobon).
- ❖ Production de syndromes extrapyramidaux ou neurovégétatifs.
- ❖ Effets sous-corticaux dominants. Ces médicaments se caractérisent par une puissante activité thérapeutique dans les psychoses et par leur aptitude à produire une symptomatologie neurologique : extrapyramidale et neuroendocrinienne. [61, 62]

Dans les années 1990, la découverte de molécules ne possédant que partiellement ces propriétés (en particulier l'absence de retentissement extrapyramidal) a fait appeler initialement ces nouveaux traitements, des neuroleptiques atypiques ou originaux.[63]

III. Les antipsychotiques conventionnels :

III.1 Classifications :

III.1.1 Classification selon l'effet clinique :

Il existe de nombreuses classifications des antipsychotiques en fonction de leurs effets cliniques. Une des plus anciennes est celle de Lambert et Revol (1960).

III.1.1.A La classification de Lambert et Revol 1960 :

Cette classification oppose les effets sédatifs des antipsychotiques d'une part à ceux incisifs de l'autre. Sur un axe de gauche à droite, les molécules situées donc à l'extrémité gauche sont sédatives (cyamemazine) et permettent d'agir sur l'agitation et l'anxiété mais il s'accompagne de manifestations neurovégétatives comme l'hypotension orthostatique, l'asthénie ou encore la somnolence. D'autre part, la molécule incisive (halopéridol) peut réduire les hallucinations ou les délires, mais elle est aussi souvent associée à des troubles extrapyramidaux sévères. Entre ces deux extrêmes, ils classèrent les antipsychotiques en fonction de la prévalence de l'une ou l'autre de ces deux caractéristiques (figure 1).[54, 64]

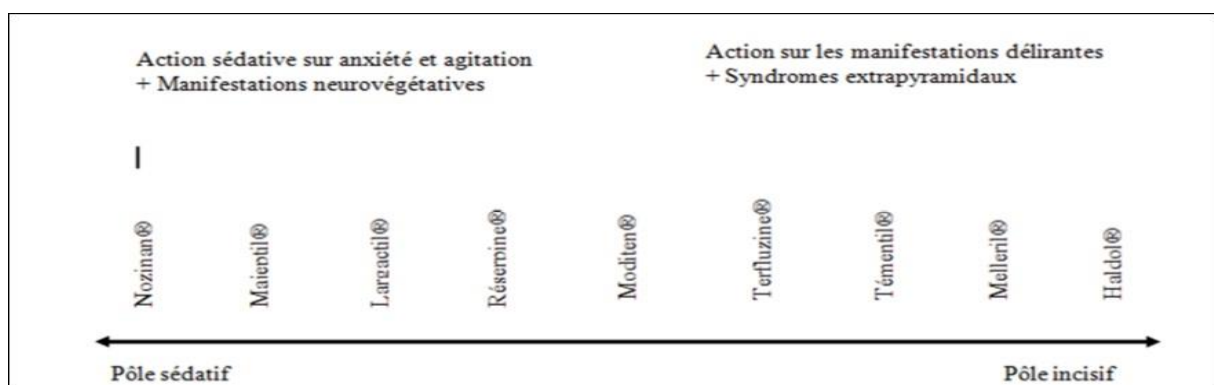


Figure 1: Classement bipolaire des neuroleptiques selon Lambert(1960)

III.1.1.B Classification de Delay et Deniker 1961 :

Ces auteurs ont créé un histogramme montrant trois types d'action thérapeutique par rapport à un ensemble des effets indésirables. Ainsi, on trouve l'action sédatrice, agissant sur

l'excitation, en lien avec des effets secondaires végétatifs et de la somnolence. L'action sur le délire et les hallucinations (appelée également « action réductrice ») est associée à l'asthénie et l'akinésie. Enfin, l'action sur l'inertie psychotique est assortie de manifestations hyperkinétiques ou d'akathisie.[54, 65, 66]

III.1.1.C Classification de Bobon et al 1972 :

Cette classification permet de quantifier les différents effets d'une molécule donnée. Six dimensions sont retrouvées sur l'Etoile de Liège : quatre pour les effets thérapeutiques : l'effet sédatif ou ataraxique (AT), antimaniaque (AM), anti-autistique (AA), antidélirant (AD), et deux axes pour les effets indésirables : adrénolytique (AL) (qui diminue l'effet vasoconstricteur de l'adrénaline et de la noradrénaline) et extrapyramidal (EP). Cette étoile met en lumière la puissance de chaque effet avec une échelle de 0 à 5 (figure 2).[54, 67]

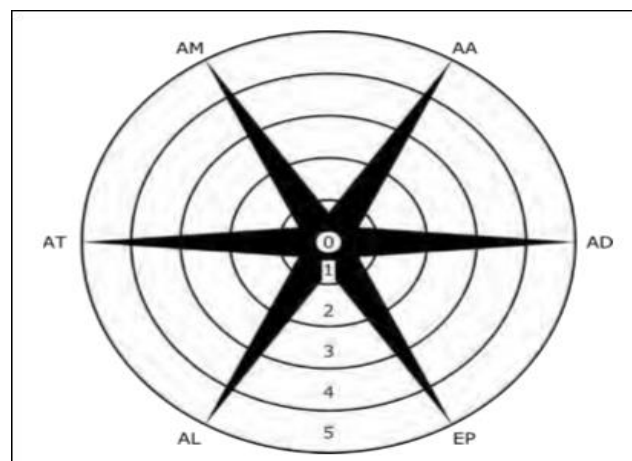


Figure 2: Etoile de Liège d'après Bobon et Al.

III.1.1.D La classification de Deniker et Ginestet (1975) :

Deniker et Ginestet, opposent sur un axe vertical, l'effet sédatif à l'effet désinhibiteur. Cette classification permet de distinguer quatre catégories de médicaments :

- Les sédatifs ayant des effets végétatifs importants.
- les moyens ayant des effets thérapeutiques et indésirables modérés.

- Les polyvalents exercent à la fois un effet sédatif, une action réductrice sur les hallucinations et le délire, ou une action désinhibitrice - stimulante - dans le syndrome déficitaire.
- les désinhibiteurs qui associent, pour certains, des effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques.[54, 62]

III.1.1.E Classification de Petit et Collona 1978 :

Elle introduit le paramètre posologique car l'activité thérapeutique des antipsychotiques peut être modifiée par la dose administrée. Ces auteurs distinguent :

- Les antipsychotiques « monopolaires » toujours sédatifs, la sédation étant proportionnelle à la dose et aux effets neurovégétatifs dominants.
- Les neuroleptiques (bipolaires) ont des effets stimulants puis désinhibiteurs à faibles doses, une action sédatrice et un contrôle des symptômes positifs à plus fortes doses.[54, 68]

III.1.2 Classification selon la structure chimique :

La structure chimique des molécules permet de distinguer plusieurs classes de neuroleptiques. Ces médicaments ont tous une structure complexe, associant plusieurs cycles à des chaînes de différentes natures.[54]

La première génération de traitement compte quatre grandes familles chimiques :

- les Phénothiazines ;
- les Thioxanthènes ;
- les Butyrophénones ;
- les Benzamides ;

Il existe une cinquième classe de structure proche de certains antipsychotiques atypiques, la famille des dibenzoxazépines : elle comporte la loxapine (Loxapac®).

III.1.2.A Les Phénothiazines :

les phénothiazines se caractérisent par un noyau tricyclique (deux cycles benzéniques couplés par des atomes d'azote et de soufre), où se situe généralement un halogène qui permet le passage du médicament au niveau du système nerveux central.[69]

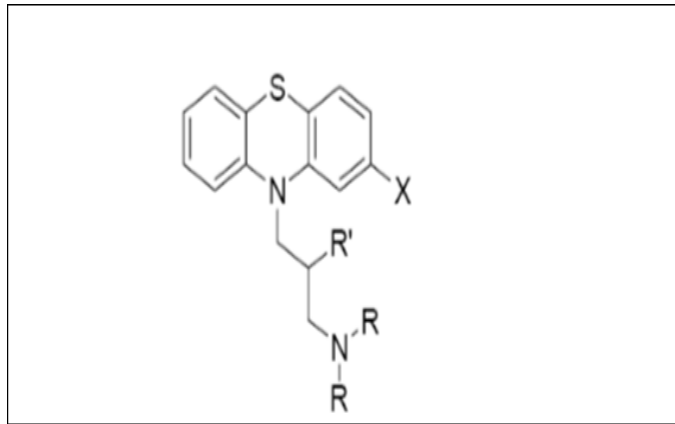


Figure 3: Structure générale d'une phénothiazine.

Ce noyau tricyclique est substitué par deux chaînes latérales (au sein de la figure 3) :

- * Sur la chaîne latérale, R' peut être différent de H. Lorsque R' est un hydrogène, les produits ont une bonne activité neuroleptique. Si un groupe méthyle est présent, l'activité est variable et fréquemment l'activité antihistaminique et antiprurigineuse augmente.[70]
- * Sur la chaîne latérale R, sa nature détermine la sous classe de la substance (soit aliphatique, pipéridinée ou piperazinée) et parallèlement à son rôle important dans l'activité antipsychotique.[71]

III.1.2.B Les Thioxanthènes :

Elles présentent également une structure tricyclique de type phénothiazine mais à la place de l'atome d'azote se trouve un atome de carbone porteur d'une chaîne latérale pipéridinée dans le cas du flupentixol ou son isomère cis (Z) : le zuclopentixol et les dibenzoxazépines (loxapine ou carpipramine) (figure 4).[54, 63, 72]

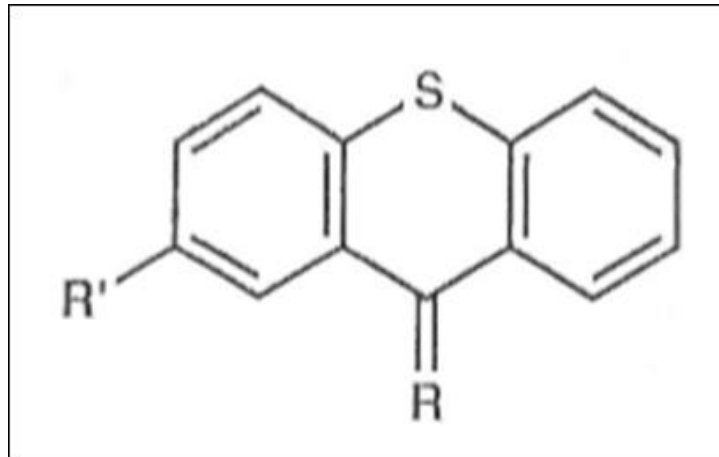


Figure 4: structure générale d'une thioxanthène.

III.1.2.C Les Butyrophénones :

Elles sont structurellement très distinctes des phénothiazines, mais assez similaires aux dérivés pipérazinés sur le plan pharmacologique. Leur principal représentant est l'halopéridol.[63]

Le butyrophénone est composé d'un cycle benzénique relié à un atome de fluor et à une chaîne pipéridinée (l'halopéridol) ou une chaîne diphenylbutylpipéridine qui présente une meilleure affinité pour les récepteurs dopaminergiques (Figure 5).[54]

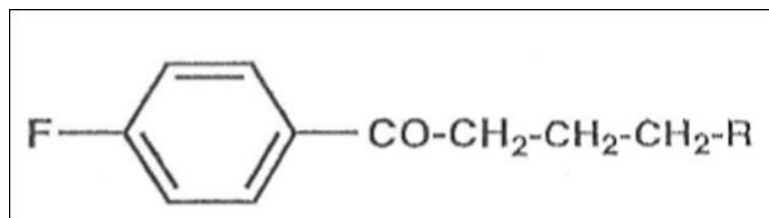


Figure 5: structure générale d'une butyrophénone.

III.1.2.D Benzamides :

Ces composés ont été découverts à partir d'un antiémétique qui leur est apparenté structurel : le métoclopramide (Primperan®). Ils ont une structure distincte : le cycle benzénique est relié en C1 par une liaison amide à une chaîne latérale et présentant en ortho un groupe méthoxy. Une pyrrolidine est souvent présente en tant que substituant. Le sulpiride (Dogmatil®) est le chef de file de cette classe de neuroleptique (Figure 6).[54, 71]

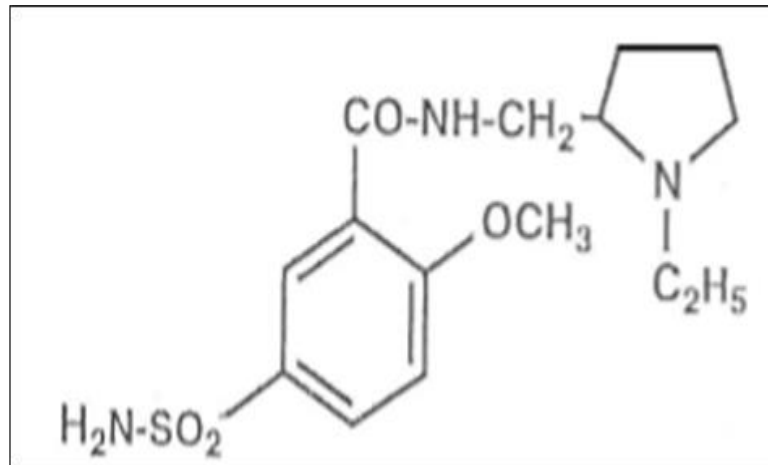


Figure 6: Structure générale du sulpiride (Dogmatil®).

III.1.3 Classification selon l'action sur SNC :

Il s'agit d'une classification selon l'action sur l'un ou plusieurs des récepteurs aux neuromédiateurs :

- les produits les plus adrénolytiques et les plus antihistaminiques sont les plus sédatifs et possèdent généralement de forts effets anti-cholinergiques tel que les phénothiazines.
- Les produits tels les phénothiazines pipérazinées et les butyrophénones ont des effets antidopaminergiques puissants (les plus efficaces dans leurs effets antipsychotiques) et des effets anti-cholinergiques modérés mais entraînent des troubles neurologiques importants.
- Les phénothiazines pipéridinées (exception faite de la pipotiazine) et les benzamides (exception faite de l'amisulpiride) possèdent des effets antipsychotiques moyens, liés à des effets antidopaminergiques médiocres: elles sont réservées en général aux traitements d'entretien.[65, 71]

III.2 Pharmacocinétique :

III.2.1 Absorption :

III.2.1.A Voie intramusculaire :

Les formes injectables (intramusculaires) sont adaptées aux interventions urgentes car elles se caractérisent par un pic précoce et une vitesse de résorption rapide. Les antipsychotiques d'action immédiate bénéficient d'une biodisponibilité supérieure à 90% alors que leur

concentration plasmatique maximale est atteinte en 20 à 30 minutes (sauf pour la loxapine dont le pic n'est atteint qu'après 2h).[54, 68, 71, 73-75]

III.2.1.B Voie orale :

La résorption intestinale des formes orales est proportionnelle à la liposolubilité de la substance (les phénothiazines sont les plus liposolubles), de la fixation protéiques dans la lumière intestinale et de l'éventuelle dégradation au niveau de l'intestin grêle. Il existe un effet de premier passage hépatique important expliquant la grande variabilité des taux sanguins d'antipsychotique disponible. Le pic plasmatique est plus tardif et moins élevé que pour les formes injectables.[68, 71, 73, 74]

III.2.2 Distribution :

Le degré de liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, est très variable selon les molécules mais en général très élevé (90% pour le halopéridol, 90 à 99% pour la chlorpromazine).[71, 76, 77]

Les antipsychotiques traversent la barrière hémato-encéphalique, la barrière foeto-placentaire et passent dans le lait maternel à des taux supérieurs à ceux du plasma. [71]

Les antipsychotiques ont une forte affinité pour le tissu adipeux, ils peuvent être stockés dans ces tissus et libérés progressivement lors d'une administration à long terme. Aussi, leur affinité importante pour les récepteurs D2 leur confère une longue durée d'action. Des métabolites de chlorpromazine ont été retrouvés dans les urines de patient plusieurs mois après l'arrêt du traitement.[71, 77]

III.2.3 Métabolisme :

Le métabolisme de ces substances est essentiellement hépatique par les cytochromes P450. Il varie en fonction du sujet, de l'âge ou encore du contexte d'administration du médicament, association thérapeutique, pathologique et alimentaire comme une consommation élevée de jus de pamplemousse qui inhibe le cytochrome P450 entraînant une augmentation du taux du médicament [78]. Au contraire, le tabac augmente l'activité du cytochrome P450, augmentant ainsi la dégradation du médicament d'où la nécessité d'augmenter les doses des antipsychotiques chez les fumeurs[79, 80]. Les cytochromes P450 catalysent différentes réactions : oxydation, hydroxylation, sulfoxydation, désamination, etc. Les isoenzymes 1A2,

2D6 et 3A4 sont particulièrement impliquées dans le métabolisme des antipsychotiques. Une même molécule peut suivre plusieurs voies de dégradation, produisant ainsi de nombreux métabolites.[54, 68, 71]

III.2.4 Elimination :

L'élimination des métabolites hydrosolubles se fait par voie urinaire. Les dérivés les plus lipophiles sont éliminés par voies biliaire et fécale.[71]

La demi-vie d'élimination varie considérablement selon les molécules. Les produits dont la demi-vie est longue autorisent des prises uniques.

- ✓ Phénothiazines : 15-30H.
- ✓ Thioxanthènes : 15-30H.
- ✓ Butyrophénones : 15-30H.
- ✓ Benzamides : 3-10H.[81]

III.3 Pharmacodynamique :

III.3.1 Sur les différentes voies dopaminergiques :

Le principal mécanisme d'action des antipsychotiques est le blocage des récepteurs dopaminergiques centraux, principalement D2[82]qui donne par conséquence leurs propriétés thérapeutiques mais aussi leurs effets indésirables.[54, 55, 83]Chaque antipsychotique présente des spécificités d'action et un profil de tolérance propre en fonction de son degré d'affinité, de son pourcentage d'occupation et de sa vitesse de dissociation de ces récepteurs, ainsi que de son action sur les autres voies monoaminergiques.[84] L'effet antagoniste D2 des antipsychotiques influe sur quatre voies principales.[54]

Tableau 2 : Effets des antipsychotiques selon la voie dopaminergique concernée [54, 71, 85-93]

VOIE DOPAMINERGIQUE CONCERNÉE	EFFETS DES ANTIPSYCHOTIQUES
MÉSO-LIMBIQUE :	Activité thérapeutique antipsychotique sur les symptômes positifs : délire et hallucination mais aussi un blocage des mécanismes de récompenses physiologiques.
MÉSO-CORTICALE :	Augmentation des symptômes négatifs et cognitifs qui sont groupés par le terme de neuroleptic induced deficit syndrome.

	Déficits attentionnels et exécutifs
NIGRO-STRIÉE :	Troubles de la motricité Symptômes extrapyramidaux
TUBÉRO- INFUNDIBULAIRE :	Hyperprolactinémie : - Aménorrhée - Galactorrhée - Impuissance - Prise de poids

III.3.2 Sur les systèmes non dopaminergiques :

les antipsychotiques agissent aussi sur d'autres récepteurs (centraux et périphériques), mais de manières différentes selon le type de molécule utilisée.

Les principaux récepteurs concernés sont :

- Les récepteurs cholinergiques (muscariniques M1 - M5)
- Les récepteurs histaminiques (essentiellement H1)
- Les récepteurs adrénergiques ($\alpha 1$ et $\alpha 2$)
- Les récepteurs sérotoninergiques (5HT1 - 7)
- Les récepteurs au GABA

Tableau 3 : Effets des antipsychotiques selon les différents voies non dopaminergiques.[54, 71, 77, 94-97]

LES AUTRES VOIES NON DOPAMINERGIQUES	LES RECEPTEURS CONCERNES	EFFES DES ANTIPSYCHOTIQUES CLASSIQUES
Cholinergiques	M1-M5	- CENTRAUX : troubles de l'attentions, confusion - PERIPHERIQUES : effets indésirables atropiniques (mydriase, troubles d'accommodation, costipation, rétention urinaire, sechresse buccale et une tachycardie).
Histaminiques	H1	- CENTRAUX : sédation avec une somnolence diurne observé au débaut de traitement). - PEREPHERIQUES : prise de poids par l'augmentation de l'appétit.
Adrénnergiques	$\alpha 1$ et $\alpha 2$	- CENTRAUX : sédation et effet neurovégétatifs. -PEREPHERIQUES : effets indésirables cardiovasculaires (hypotension orthostatique, tachycardie réflexe) et troubles sexuels : troubles de l'érection.

Serotoninergiques	5HT1-5HT7 (faible taux d'occupation des récepteurs 5HT2 sauf chlorpromazine et thioridazine)	Syndrome métabolique : prise de poids, obésité, diabète, dyslipidémie...
le système GABAerique		Effets extrapyramidaux

III.4 Thérapeutique :

III.4.1 Effets thérapeutiques et indications :

III.4.1.A Effets thérapeutiques des neuroleptiques typiques :

- Effet sédatif: il apparaisse le plus rapidement; il se définit par la réduction de l'angoisse en cas d'agitation délirante ou l'état d'agressivité.
- Effet antidélirant ou antiproductif apparaisse après quelques jours ou quelques semaines, il s'agit d'une diminution des manifestations des délires et d'hallucination.
- Effet antidépresseur, psychostimulant, ou désinhibiteur : se manifeste après plusieurs semaines de traitement et seulement qu'avec certains antipsychotiques, à une posologie plus faible que l'effet précédent.
- Action antiémétique : action au niveau de l'area postrema.
- Hypothermisante : action au niveau du noyau pré-optique médian de l'hypothalamus.[65, 98-100]

III.4.1.B Indications :

- * En psychiatrie :
 - Psychoses aiguës: trouble psychotique bref, trouble schizophréniforme.
 - Psychoses chroniques telle que schizophrénie et trouble délirant.
 - Troubles du comportement de l'enfant.
 - Episode dépressif majeur (en association avec un antidépresseur).
 - Anxiété (si échec des thérapeutiques habituelles).
 - Agitation et agressivité (éthylisme et sujets âgés).
 - Troubles bipolaires (de façon curative et préventive).
 - Troubles obsessionnels compulsifs sévères (en association avec un

antidépresseur).

- Troubles de la personnalité avec agressivité et impulsivité.[71, 100, 101]

* En médecine générale :

- Dans les insomnies rebelles: antipsychotiques sédatifs à faible dose.
- Dans les nausées et les vomissements rebelles.
- Dans les algies intenses et rebelles.
- Le hoquet et le prurit.
- Dans les troubles des mouvements : Huntington, Gilles de la Tourette.
- Prémédication à l'acte chirurgicale (en dose unique). [71, 100, 101]

III.4.2 Risque :

III.4.2.A Les effets indésirables :

III.4.2.A.a Effets indésirables psychiques et cognitifs :

- Troubles mnésiques, de l'attention et des fonctions exécutives.
- Sédation par blocage des récepteurs histaminiques H1 et adrénergiques α_1 .
- Indifférence affective et état dépressif par blocage des récepteurs D2 de la voie mésolimbique et mésocorticale.
- les états confusionnels sont plus rare (favorisé par les anticholinergiques).[65, 77, 101, 102]

III.4.2.A.b Effets indésirables neurologiques :

Il existe trois sortes de manifestation :

- les effets extrapyramidaux précoces.
- les effets extrapyramidaux tardifs.
- les crises épileptiques.

❖ les effets extrapyramidaux précoces :

Le syndrome extrapyramidal est lié au blocage dopaminergique de la région nigrostriée. Il est dose-dépendants et réversible à l'arrêt du traitement[103]et se manifeste par :

- dyskinésies aiguës (ou dystonies aiguës): Elles sont observées dans les premiers jours du traitement, lors d'une réduction posologique ou lors de l'isaturation des récepteurs par neuroleptique d'action prolongée. Elles sont plus fréquentes chez les hommes jeunes[104].Elles sont déclenchées par la prise des phénothiazines pipérazinées et les butyrophénones et se manifestent par un tableau de contracture musculaire affectant le plus souvent l'extrémité céphalique[105]. Les symptômes de la dystonie aiguë sont : trismus(Contracture des muscles masticateurs rendant difficile l'ouverture de la bouche), protraction(Extension en avant d'un organe) de la langue, troubles de la déglutition, mouvements de rotation axiale, plafonnement du regard, hyper-extension du cou....[106, 107]

La prévention systématique des dyskinésies aiguës par l'administration per os d'un correcteur anticholinergique n'est plus recommandée avec les antipsychotiques de première génération, du fait des effets indésirables des correcteurs[65, 98, 106, 108].

- Syndrome Parkinsonien: Ce syndrome survient en général après les premières semaines de traitement. Il serait plus fréquent chez la femme et le sujet âgé, mais aussi avec les neuroleptiques à effets antiproductifs puissants.Il associe plusieurs symptômes :

- une akinésie caractérisée par une rareté des mouvements, une difficulté à initier des actions et une diminution du balancement des bras pendant la marche.
- une hypertonie avec apparition du phénomène de la roue dentée correspondant à une résistance cédant par saccades lors de la mobilisation passive d'un segment de membre.
- des tremblements de repos, accentués par l'émotion et régressant durant le sommeil et les mouvements volontaires.
- une hypersialorrhée.
- un réflexe naso-palpébral inépuisable. Il correspond au clignement des paupières lors de la percussion de la racine du nez et s'atténue normalement après trois ou quatre impulsions. Dans notre cas, ce réflexe ne régresse pas.[65, 98, 105, 106, 108-110]

- Syndrome hyperkinéto-hypertonique : Akathisie est définie par l'incapacité du sujet à garder une position et se traduit par une sensation angoissante d'impatience survenant au niveau des membres inférieures pouvant aller jusqu'à une tasinésie prenant la forme d'un piétinement forcé, de l'impossibilité de rester assis.[65, 108, 110]

❖ les effets extrapyramidaux tardifs :

Selon le DSM-IV Tr[111], les dyskinésies tardives sont des mouvements anormaux, incontrôlables et répétitifs touchant essentiellement la face, le tronc et les membres qui peuvent apparaître chez tout patient ayant bénéficié d'un traitement antipsychotique d'une durée d'au moins trois mois ou seulement d'un mois chez la personne âgée. Elles peuvent régresser à l'arrêt du traitement mais aussi être irréversibles, surtout si le sujet est âgé.[106, 108, 112, 113]

❖ les crises épileptiques :

la plupart des neuroleptiques peuvent abaisser le seuil épileptogène, la survenue de crise demeure exceptionnelle.[71]

III.4.2.A.c Effets indésirables neurovégétatifs :

• Cholinergiques (anti muscarinique) :

-au niveau central : hyperthermie, confusion mentale...

-au niveau périphériques, on remarque les effets parasympholytiques : sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, mydriase...

• Histaminergiques : sédation avec une somnolence diurne, hypotension.

• Adrénnergiques : sédation, hypotension orthostatique avec tachycardie réflexe.

• Sérotoninergiques : hypotension, hyperphagie, impuissance.[100, 105, 114, 115]

III.4.2.A.d Effets indésirables métaboliques et endocriniens:

• Hyperprolactinémie : les antipsychotiques classiques sont des antagonistes des récepteurs D2 au niveau tubéro-infundibulaire alors la dopamine ne peut plus jouer son rôle de PIF (Prolactin Inhibin Factor) ce qui entraîne l'augmentation du taux de prolactine. L'apparition de ce phénomène dépend de la dose et de la durée de traitement. L'hyperprolactinémie peut engendrer une galactorrhée, une aménorrhée, une augmentation du volume des seins, des dysfonctions ovariennes, une baisse de la libido, une frigidité, ou encore une impuissance, etc. Les benzamides sont particulièrement impliquées dans ce type d'effets indésirables. Il est à noter que l'association de ces traitements à une contraception orale accroît le risque de

galactorrhée ; et si l'hyperprolactinémie est prolongée, l'inhibition de la libération d'hormones thyroïdiennes T3 et T4 est augmentée et le patient s'expose à un risque d'ostéoporose.[71, 100, 102, 105, 114, 116]

- Troubles de la thermorégulation : l'effet anticholinergique muscarinique entraîne une réduction de la sudation, une perte de chaleur et permet ainsi de réguler la température corporelle. les antipsychotiques par leur action antagoniste des récepteurs muscariniques peuvent provoquer des coups de chaleurs chez les patients traités par ces médicaments .[68, 102]

- Prise de poids : Deux principaux mécanismes expliqueraient la prise de poids d'une part, les neuroleptiques agissent sur le système histaminergique et induisent une augmentation de l'appétit et donc une majoration de l'apport calorique et d'autre part, l'effet sédatif de ces médicaments engendre une baisse de l'activité physique.Cet effet indésirable s'observe surtout avec les benzamides et les phénothiazines et il devient un facteur de risque cardiovasculaire et métabolique.[105]

- Syndrome métabolique : voire chapitre «3 »

III.4.2.A.e Effets dermatologiques :

Les antipsychotiques sont responsable des plusieurs réactions dermatologiques telles qu'une photosensibilisation qui dues aux phénothiazines, une hyperpigmentation par la chlorpromazine avec une coloration mauve en aile de papillon au niveau de la face et des éruptions cutanées ou encore des cas d'alopecie.[54, 71, 107, 112, 114]

III.4.2.A.f Efftes oculaires :

Une exposition prolongée à des doses élevées ,en particulier les phenothiazines,l'halopéridol et la quiétiapine qui peuvent induire des troubles ophtalmologiques tels que des rétinopathies, des troubles de l'accommodation, des œdèmes de la cornée et une cataracte.[71, 77, 114, 117]

III.4.2.A.g Effets hépatiques :

Les antipsychotiques, notamment la chlorpromazine, peuvent entraîner une élévation des transaminases(qui disparaît le plus souvent malgré la poursuite du traitement), une rétention biliaire, voire une cytolysé hépatique dans de très rares cas.[71, 107, 114]

III.4.2.A.h Effets hématologiques :

L'utilisation de fortes doses de ces molécules ,principalement les phénothiazines, est associée à un risque d'agranulocytose surtout chez les femmes âgées et un risque de leucopénie.[71, 107, 112]

III.4.2.A.i Effets cardiaques :

Tous les antipsychotiques entraînant des tachycardies, des palpitations, des troubles du rythme cardiaque grave (torsade de pointe, fibrillation ventriculaire) du fait de l'allongement de l'intervalle QT qu'il est dose-dépendant, majoré par la coprescription de plusieurs antipsychotiques et il est plus important en cas d'administration par voie intraveineuse.[105, 118]

III.4.2.A.j Syndrome malin des neuroleptiques :

Ce syndrome reste néanmoins rare mais grave, parfois vitale. La cause la plus probable serait l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques centraux et il se traduit cliniquement par : (selon le DSM-V)

- une hyperthermie et une déshydratation.
- une rigidité musculaire associée à une élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK).
- des troubles neurovégétatifs : tachycardie, hyperhydrose, hyperpnée, variation de la pression artérielle.
- des troubles de la conscience, etc.

L'apparition des premiers symptômes se fait dans la première semaine de traitement et très rarement après le premier mois. Les facteurs de risque de survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques sont : le sexe masculin, un âge inférieur à 40 ans, le début de traitement, l'administration parentérale du neuroleptique, l'existence d'un trouble bipolaire ou d'un trouble cérébral organique. Les neuroleptiques conventionnels les plus concernés par ce syndrome sont les butyrophénones et les phénothiazines.[71, 77, 105, 107, 119, 120]

III.4.2.B Contre indication :

III.4.2.B.a Contre indications absolue :

- Hypersensibilité accrue aux neuroleptiques.

-En cas de syndrome malin : CI à vie de la molécule incriminée et de la forme retardée.[71, 101, 121]

III.4.2.B.b Contre indications relatives :

- * Certaines atteintes neurologiques :
 - maladie de Parkinson.
 - la sclérose en plaques.
 - les antécédents récents d'accident vasculaire cérébral avec atteinte motrice.
- * L'association à d'autres sédatifs, surtout si ces derniers sont pris à fortes doses (l'administration de neuroleptiques est contre-indiquée dans les comas toxiques, notamment ceux d'origine alcoolique ou barbiturique).
- * Le phéochromocytome (risque de décompensation sous certains benzamides, notamment le sulpiride et le tiapride par extension).
- * la porphyrie (contre-indication contestée).
- * Allongement de l'espace QT.[71, 101, 121]

III.4.2.C Précaution d'emploi :

- * l'épilepsie.
- * La myasthénie.
- * Le glaucome à angle fermé.[101]
- * L'adénome de prostate.
- * les maladies cardio-vasculaires.[77]
- * Les troubles hématologiques.
- * Insuffisance hépatocellulaire.[121]
- * Insuffisance rénale et respiratoire.[106]
- * Certains terrains particuliers :
 - états de déshydratation et de dénutrition.
 - états fébriles.
 - personne âgée.
 - grossesse, allaitement.
 - enfant de moins de six ans.
 - consommation d'alcool.[71]

III.5 Interactions pharmacologiques :

III.5.1 Médicamenteuses :

Certaines associations doivent être prises en compte:

- ✓ Réduire la concentration sanguine des neuroleptiques: antiacides, topiques gastro-intestinaux, anti-cholinergiques, anticonvulsivants, barbituriques à action prolongée, carbamazépine, lévodopa, tabagisme ...
- ✓ Augmentation du taux sanguin des neuroleptiques : œstrogènes, antidépresseurs sérotoninergiques et imipraminiques.
- ✓ Risque d'augmenter le catabolisme de l'antipsychotique (inducteurs enzymatiques) : la carbamazépine, la rifampicine ou certains antirétroviraux (par exemple le lopinavir, le nelfinavir, la névirapine et le ritonavir).
- ✓ Risque de ralentir le catabolisme hépatique (inhibitrices enzymatiques) : la cimétidine, la paroxétine, la fluoxétine, le kétoconazole.
- ✓ Augmentation de l'hypotension : anesthésiques, antidépresseurs, antihypertenseurs...
- ✓ Potentialisation de l'effet dépressif sur le système nerveux central: alcool, antidépresseurs sédatifs, dérivés morphiniques, antihistaminiques, anxiolytiques, hypnotiques, lithium...
- ✓ Effets secondaires de l'atropine : toutes les substances atropiniques.
- ✓ Risque de troubles neuropsychiques : lithium.
- ✓ Risque accru de troubles du rythme ventriculaire (sultopride et tiapride): antiarythmiques, antidépresseurs imipraminiques, β bloquants, clonidine, digitaliques, hypokaliémisants, quinidiniques, amiodarone.
- ✓ Enfin, les neuroleptiques augmentent l'effet des médicaments hypoglycémisants et diminuent l'efficacité des antivitamines K.[71, 110, 122]

III.5.2 Alimentaires:

- ✓ Le jus de pamplemousse inhibe essentiellement l'activité des enzymes du cytochrome P450 3A4 et par conséquent il augmente l'effet de traitement mais l'halopéridol ne semble pas concerné par cette interaction.

- ✓ Café, thé, lait, jus de fruits: les antipsychotiques phénothiaziniques précipitent avec la prise de ces aliments donc il faut conseiller d'espacer la prise d'au moins 2 heures.[123]

IV. Les antipsychotiques de deuxième génération :

Les antipsychotiques de deuxième génération sont considérés atypique comme leurs propriétés pharmacologiques différentes de celles de première génération.

En effet, plusieurs études ont démontré que l'efficacité à long terme des antipsychotiques atypiques était équivalente à l'halopéridol voire même supérieure sur certaines dimensions, notamment sur les symptômes négatifs et cognitifs.

Toutefois, il n'y a pas de critères unanimes pour définir les neuroleptiques atypiques. Par la suite, plusieurs auteurs, comme Meltzer [124], ont défini les neuroleptiques atypiques sur la base de certains critères cliniques et paracliniques.

D'autres, comme Stahl [125], ont défini l'atypicité des neuroleptiques sur la base des critères cliniques mais aussi pharmacologiques. Sur cette base, ils ont spécifié les neuroleptiques atypiques par des propriétés qui les distinguent des neuroleptiques classiques, c'est-à-dire une efficacité sur les symptômes négatifs et moins de signes extrapyramidaux. De plus, ils ont considéré les neuroleptiques atypiques comme une classe composée d'antagonistes sérotonine-dopamine (ASD).

Enfin, ces nouvelles molécules confèrent une meilleure tolérance neurologique mais entraînent aussi d'autres effets indésirables, tels que les effets cardio-métaboliques.

IV.1 Classification :

Les antipsychotiques de deuxième génération constituent un groupe de composés hétérogènes, sans aucun lien de parenté associé à leur structure chimique [126]. Ces molécules entrent dans les catégories principales suivantes :

- ❖ Celle des dibenzodiazépines et ses dérivés avec une structure tricyclique proche de celle des phénothiazines qui possèdent un noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus au moins longue attachée au noyau heptagonal. La classe des

dibenzodiazépines compte le chef de file des antipsychotiques de deuxième génération, les molécules les plus commercialisées : la clozapine (Leponex®), l'olanzapine (Zyprexa®). Une troisième molécule, la quétiapine (Xéroquel®), fait partie de la classe des dibenzothiazépines.[54]

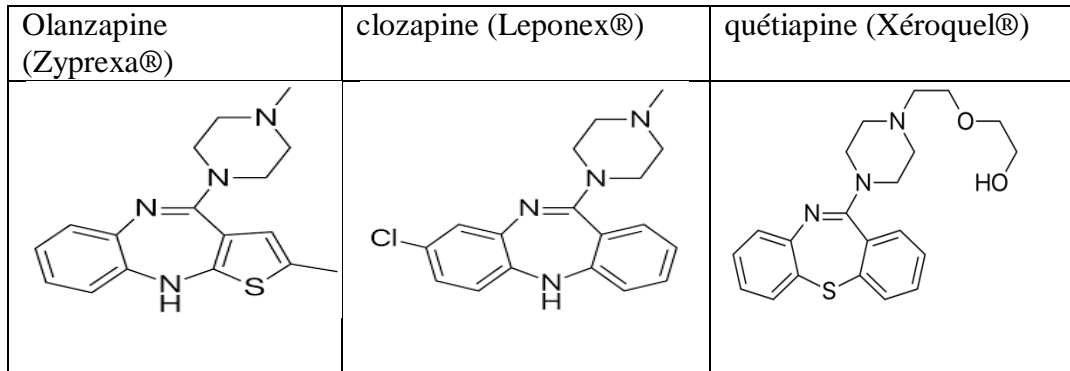


Figure 7:structure chimiques des dibenzodiazépines (Olanzapine, clozapine, quétiapine).

❖ Celle des benzisoxazoles (Structure bi cyclique) : Apparentées aux butyrophénones et en particulier au dropéridol. Parmi les substances commercialisées : rispéridone (Risperdal®).[54]

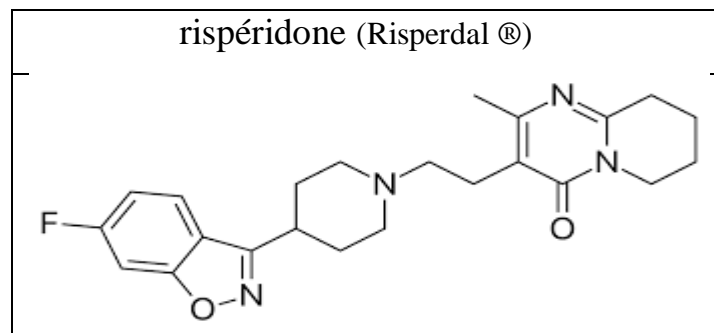


Figure 8: Structure chimique des benzisoxazoles (rispéridone)

❖ Celle des benzamides (amisulpiride).

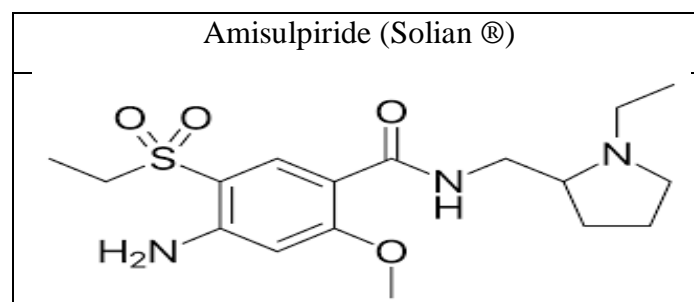


Figure 9:Structure chimique des benzamides.

❖ Celle des indoles qui contient l'imidazolidiones (sertindole) et une benzothiazolylpipérazine (la ziprasidone) qui n'est apparentée à aucune structure chimique antipsychotique connue. [69]

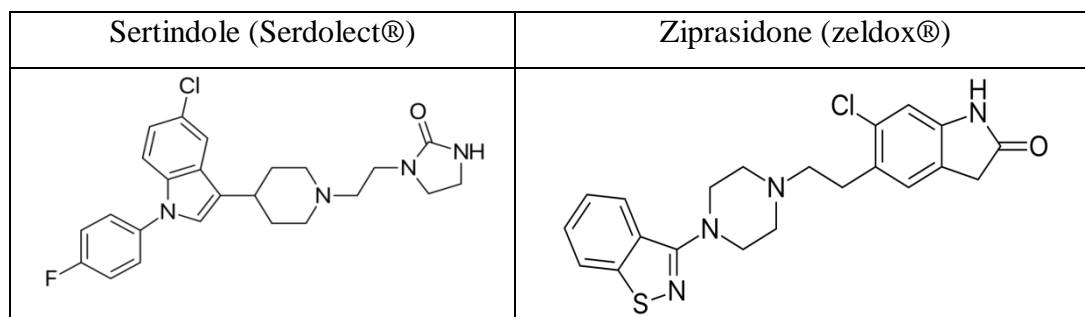


Figure 10: Structure chimique des indoles

❖ celles des dihydroquinolones représentées par une molécule : 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.[54]

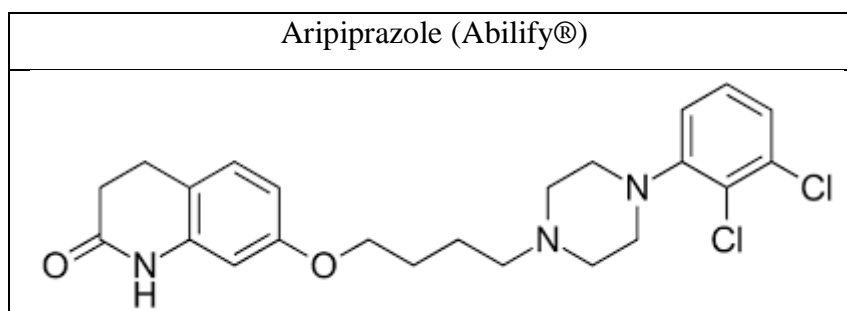


Figure 11: Structure chimique des quinolones(Aripiprazole)

IV.2 Pharmacodynamie :

Les antipsychotiques de première et de deuxième génération sont capables de moduler la transmission dopaminergique en bloquant le récepteur D2 qui reste la cible pharmacologique commune à toutes les molécules actuellement commercialisées (Seul l'aripiprazole possède un mécanisme d'action particulier en tant qu'agoniste partiel des récepteurs D2).[127, 128]

Cependant, Ce qui n'est pas résolu avec les antipsychotiques conventionnels, c'est

- L'existence de résistances, c'est à dire d'inefficacité chez certains sujets.
- La présence de syndromes extrapyramidaux.
- Le traitement des signes négatifs, qui reste difficile.

Les antipsychotiques atypiques sont des antagonistes de la dopamine et de la sérotonine. Ils sont simultanément capables de bloquer les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}, et dopaminergiques D₂.

En effet, la stimulation des récepteurs 5-HT_{2A} des neurones pyramidaux corticaux va bloquer la libération de dopamine en aval par l'action Inhibitrice du GABA au niveau cérébral. Par la suite, un blocage de ces récepteurs est sensé provoquer l'effet inverse et stimuler la libération de dopamine.

Au niveau nigro-striés, où le blocage de la dopamine peut induire des syndromes extrapyramidaux, il existe des récepteurs présynaptiques dopaminergiques, ainsi que des récepteurs sérotoninergiques, de type 5HT₂, dont la stimulation va ralentir le fonctionnement dopaminergique. Par conséquent, les molécules ayant un antagonisme 5HT₂ induiront moins (voire pas) d'effets extrapyramidaux.[54, 126, 129, 130]

Au niveau tubéro-infundibulaire, l'action de la sérotonine et de la dopamine est opposée. En effet, L'utilisation d'antipsychotique atypique, grâce à leurs effets antagonisme sur 5-HT₂, va s'opposer en partie aux effets antagonistes D₂ sur la production de prolactine. Cela permet de diminuer hyperprolactinémie induite par le blocage des récepteurs D₂. [54, 126, 129, 130]

L'activité dopaminergique au niveau préfrontal suit le même chemin cité précédemment. Le blocage des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A} permettrait la libération de dopamine et une amélioration des symptômes cognitifs et déficitaires.

De plus, ces molécules ont une affinité plus marquée mais elles sont essentiellement caractérisées par une dissociation rapide du récepteur D₂.

L'atypicité des antipsychotiques de seconde génération est aussi en partie expliquée par un agonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A}, ces récepteurs pré- et post-synaptiques travaillent en synergie pour relancer la libération de dopamine dans le striatum et diminuer les syndromes extrapyramidaux.[54, 126, 129, 130]

Une autre approche postule un autre critère qui est l'agonisme partiel sur les récepteurs D2. En effet, certains antipsychotiques tel que l'aripirazole exerce un effet agoniste partiel suffisant pour baisser la transmission dopaminergique en excès dans la pathologie et limiter les symptômes positifs au niveau mésolimbique. Mais cet effet permet aussi une libération de dopamine suffisante au niveau des autres zones cérébrales pour ne pas impacter leurs fonctionnements physiologiques, comme par exemple la voie nigrostriée.[54, 126, 129, 130]

En résumé, Les antipsychotiques atypiques ont les propriétés suivantes :

- ✓ Une action antidopaminergique mésolimbique D2, recherchée ;
- ✓ Une action anti-D2 nigrostriée (gênante), tempérée par un blocage 5 HT2A ;
- ✓ Une action hypothalamohypophysaire anti-D2 tempérée par le blocage 5HT2A ;
- ✓ Une action anti-D2 méso-corticale possiblement responsable pour certains symptômes négatifs tempérés par le blocage 5HT2A ;
- ✓ Ainsi, ces antipsychotiques peuvent avoir un effet anti déficitaire, anti productif, avec peu d'effet extrapyramidal.

IV.3 Pharmacocinétique :

Tableau 4 : Les caractéristiques pharmacocinétiques des antipsychotiques atypiques.[54, 131]

Famille	DCI (Spécialité)	Enzymes impliqués dans le métabolisme	Tmax * (PO)	METABOLITES	T _{1/2} ^b (PO)	Biodisponibilité	Vd (L/Kg)	Voies d'élimination
Dibenzodiazépines	Olanzapine (Zyprexa®)	CYP1A2 CYP2D6 FMO	6h	10-N-glucoronide (inactif) N-desmethyl (actif) 2-hydroxyméthyl (actif)	30h	60%	10-18	Rénale (57%)
	Clozapine (Leponex®)	CYP1A2 CYP3A4 FMO	1-4h	N-oxydéclozapine N-Méthylclozapine	16h	55%	2-7	Rénale (50%) Fécale (40%)
	Quétiapine (Xéroquel®)	CYP3A4	6h	Norquétiapine (actif)	7-12h	9%	6-14	Rénale (73%) Fécale(21%)
Autres Antipsychotiques	Aripirazole (abilify®)	CYP3A4 CYP2D6	3-5h	Déhydro-aripirazole (actif)	75-146h	87%	4.9	Fécale (60%) Rénale (27%)
Benzioxales	Rispéridone (Risperdal®)	CYP2D6	<1h	9-hydroxy-rispéridone (actif)	3-20h	66-80%	0.7-0.8	Rénale (70%) Fécale (30%)

* ^aTmax : délai d'obtention d'une concentration plasmatique maximale.

- * $T_{1/2}$:demi-vie plasmatique d'un médicament définie par le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié.la connaissance de la demi-vie permet de prévoir la fréquence d'administration du médicament (nombre de prises journalières) pour obtenir la concentration plasmatique souhaitée.
- * **Biodisponibilité** : pourcentage d'un médicament administré PO qui rejoint la circulation sanguine sans être métabolisé. Elle est généralement mesurée en comparant les ASC (air sous la courbe calculé par l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini)obtenu après administration du même médicament par voie intraveineuse et par une autre voie qui est le plus souvent la voie orale. Après administration intraveineuse, l'ASC obtenue correspond a une biodisponibilité, qui par définition, est 100% après administration buccale, l'ASC correspond a une biodisponibilité identique dans les meilleurs des cas, généralement plus faible, parfois nulle.
- * **Vd** : volume de distribution correspond à un volume fictif dans lequel sera distribué le médicament en supposant que sa concentration soit homogène , c'est-à-dire que la concentration tissulaire moyenne soit identique à celle du plasma.

IV.4 Indications :

- Troubles psychotiques chroniques : Schizophrénie et trouble délirant.
- Troubles psychotiques aigus (trouble psychotique bref, trouble schizophréniforme)
- Trouble de comportement chez les sujets âgés.
- Trouble schizo-affectif.
- Schizophrénie résistante (clozapine)
- Prévention des rechutes dans la schizophrénie;
- Trouble obsessionnel compulsif résistant.
- Trouble bipolaire type I et II (Quétiapine).
- Prévention de la rechute dans le trouble bipolaire
- Trouble dépressif majeur avec symptomatologie psychotique (en association avec la fluoxétine);
- Troubles graves du comportement (agitation, agressivité) (Ziprasidone).⇒ associés à des troubles psychotiques et/ou de personnalité.
- Maladie de Parkinson (clozapine)
- Maladie de Huntington (Risperidone, Olanzapine)
- Trouble du comportement dans les troubles du spectre autistique (Aripiprazole, risperidone).
- Troubles comportementaux chez l'enfant et l'adolescent.
- Troubles psychotique dus à un traumatisme crâniens et l'encéphalopathie
- Maladie de Gilles de la Tourette
- Syndrome de Lesch- Nyhan.[129, 130]

IV.5 Les effets indésirables :

La plus grande variété des cibles pharmacologiques de la deuxième génération d'antipsychotiques est à l'origine d'un profil différent d'effets indésirables.

IV.5.1 Neurologiques :

- Dyskinésies aiguës : exceptionnelles. Rares avec la rispéridone.
- Syndrome parkinsonien : rare. Un peu plus fréquent avec la rispéridone.
- Akathisie : fréquente sous aripiprazole.
- Dyskinésie tardive : quasi-absentes.
- Épilepsie : surtout avec la clozapine (abaissement du seuil épileptogène).[130]

IV.5.2 Métaboliques et endocriniens :

- ✓ Prise de poids, dyslipidémie, hyperglycémie, altération de la tolérance au glucose: surtout avec clozapine et olanzapine ; **voir chapitre 03**
- ✓ Hyperprolactinémie: Amisulpiride +++, rispéridone++ olanzapine+
- ✓ Modification asymptomatique et transitoire des transaminases.[130]

IV.5.3 Anticholinergiques : Rares

- Clozapine +++

Ils sont responsables de :

- ✓ Sécheresse buccale (risque de caries)
- ✓ Diminution de la motilité intestinale (constipation)
- ✓ Ralentissement de la vidange gastrique (risque de RGO, nausées, vomissements)
- ✓ Troubles de la déglutition avec fausses routes
- ✓ Troubles de la miction (rétention aiguë d'urine)
- ✓ Troubles de l'accommodation et mydriase avec risque de fermeture de l'angle iridocornéen. [130]

IV.5.4 Cardiaques :

- La clozapine : Hypotension orthostatique, des anomalies électrocardiographiques.

- Risperidone : Allongement du QT avec risque de torsades de pointes, de fibrillation ventriculaire et de mort subite en présence de facteurs de risques (hypokaliémie et une pathologie cardiaque préexistante).[130]

IV.5.5 Hématologiques :

- ✓ Agranulocytose et leucopénie : +++ clozapine (leucopénie plus fréquente)
- ✓ Toxicité médullaire.[130]

IV.5.6 Syndrome malin :

- ✓ exceptionnel.

IV.5.7 Dermatologiques :

- ✓ Réactions cutanées allergiques, prurit, sécheresse cutanée, ulcère cutané, eczéma, acné, éruptions maculeuses, alopecie, psoriasis (aripiprazole+++) sont peu fréquentes.[130]

IV.5.8 L'hépatotoxicité des antipsychotiques atypiques

Son mécanisme est encore mal élucidé.

- ✓ Augmentation des enzymes hépatiques, le plus souvent bénignes (jusqu'à trois fois la norme):clozapine++ , risperidone++.[132]

IV.6 Contres indications :

Le tableau ci-dessous résume les principales contre indications des antipsychotiques de seconde génération :[97]

Tableau 5 : Les contre-indications des antipsychotiques atypiques.

	<i>Amisulpiride</i>	<i>Rispéridone</i>	<i>clozapine</i>	<i>olanzapine</i>	<i>Aripiprazole</i>
Agranulocytose			+		
Hypersensibilité au produit	+	+	+	+	+
Grossesse/allaitement	+	+			+
Enfants					
Cardiopathie grave			+		+
Insuffisance rénale	+		+		
Insuffisance hépatique			+		
Glaucome, adénome			+	+	
Phéochromocytome	+				
Epilepsie non contrôlée			+		
Hémopathie			+		
Tumeur dépendante de la prolactine	+				

IV.7 Les principales interactions médicamenteuses:

- * Augmentation de la clairance de l'antipsychotique : Phénytoïne (DI-Hydan)/ Carbamazépine (Tégréto).l).
- * Diminution de la clairance de l'antipsychotique : Cimétidine (Tagamet), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine tricycliques et tétracycliques, le valproate (Dépakine), l'érythromycine et le Kétoconazole.
- * Augmentation du risque de convulsions, sédation et d'effets cardiaques : Les dépresseurs du système nerveux central tel que l'alcool ou les tricycliques.
- * Potentialisation de l'hypotension orthostatique : Les bêta-bloquants.
- * Augmentation de l'incidence de l'hypotension orthostatique et des syncopes : Les Benzodiazépines
- * Augmentation du risque de survenue d'une myélosuppression ou une agranulocytose : Clozapine + la carbamazépine, propylthiouracil, les sulfamides et le captopril.
- * Augmentation du risque de syndrome malin des neuroleptiques, de convulsions, de confusion et de troubles moteurs : clozapine+ lithium.[71, 110, 122]

V. Neuroleptiques et antipsychotiques à action prolongée :

Certains neuroleptiques d'action prolongée(NAP) sont utilisés en raison de leurs actions qui durent pendant plusieurs semaines. La plupart résultent de l'estérification par un acide gras à longue chaîne d'un antipsychotique conventionnel tel que la fluphénazine ou la pipotiazine.

Ces antipsychotiques sont administrés par une injection intramusculaire, et l'hydrolyse des esters libère progressivement les molécules actives.

La meilleure indication est les rechutes répétées par l'arrêt du traitement chez les patients dont la prise de neuroleptiques est aléatoire. Dans le cas contraire, un traitement par voie orale est préférable. Après stabilisation par voie per os, si possible, en monothérapie, elle passera à la forme retardée après une période d'éloignement d'un épisode fécond .[133]

V.1 Les neuroleptiques à action prolongée(NAP) :

V.1.1 Clopixol action prolongée :

Une solution injectable huileuse à base de zuclopenthixol s'administre strictement par voie intramusculaire (I.M.) profonde dans le quadrant supérieur externe du muscle fessier (jamais par voie intraveineuse) avec changement de site d'injection à chaque fois afin de limiter les réactions indésirables et anesthésique si besoin.

Lorsque le volume à injecter dépasse 2 ml, il convient de le répartir en deux injections dans chacune des deux fesses à des endroits différents. Lors du passage du CLOPIXOL oral au CLOPIXOL action prolongée 200 mg/1 ml, on peut s'inspirer, à titre indicatif, du rapport suivant : 5 à 8 fois la dose orale journalière en mg toutes les 2 semaines (réduire graduellement la dose orale au cours de la semaine qui suit la première injection).[134]

V.1.2 Fluphénazine décanoate : modécate :

Utilisation et dosage : ampoule de 25 mg/1mL, solution huileuse injectable par voie IM. La posologie est individuellement ajustée selon les besoins. Par conséquent, la dose minimale efficace sera toujours recherchée. Comme pour toutes les injections huileuses, les seringues en verre sont recommandées.

V.1.3 Haldol decanoas :

Dosage : 50 mg/ ml, solution huileuse injectable à base d'halopéridol en voie IM uniquement.

La dose prescrite pour chaque patient dépend de la gravité des symptômes et de la dose d'halopéridol actuellement utilisée. Les injections sont généralement espacées de quatre semaines et ne doivent être injectées que par la voie IM profonde.[134]

V.2 Les antipsychotiques à action prolongée (APAP) :

V.2.1 Olanzapine ZYPADHERA 300 mg :

Traitement d'entretien pour les patients adultes dont l'état est suffisamment stable après l'administration orale d'olanzapine au stade initial du traitement. Il est peut être utilisé pour traiter la schizophrénie. Ce médicament est à usage hospitalier uniquement.[135]

Administration uniquement par voie intramusculaire et les injections se feront alternativement dans chaque muscle fessier tous les 14 ou 28 jours selon le dosage prescrit.

Une surveillance hospitalière à réaliser pendant 3h en post-injection à cause du risque de syndrome post-injection : hypotension orthostatique, sédation, délire.

L'effet indésirable au site d'injection le plus marqué a été la douleur.

V.2.2 Risperdal consta LP :

La rispéridone LP (Risperdal® Consta®) se présente sous forme de poudre qui se compose de microsphères contenant de la rispéridone. Une remise en suspension du médicament est nécessaire juste avant l'injection intramusculaire. Cette forme galénique permet de libérer lentement le principe actif dans la circulation.

Deux doses du Risperdal Consta® sont actuellement commercialisées 25 et 50mg.

La durée d'action de ce médicament est de 14 jours, mais la rispéridone (Risperdal®) doit être complétée par une administration orale les 3 à 4 premières semaines de traitement. C'est un produit qui doit être conservé au réfrigérateur.

Il convient au traitement d'entretien des patients schizophrènes stabilisés par des antipsychotiques oraux.

La libération de la rispéridone dans le plasma se déroule en trois étapes. La première phase correspond à la faible libération du principe actif (< 1% de la dose), la deuxième phase correspond à une période d'incubation de 3 semaines (la période pendant laquelle le patient reçoit un traitement par voie orale) et la troisième étape correspond à la phase de libération principale qui dure 4 à 6 semaines et se termine à la 7ème semaine.[136]

- Indication : traitement d'entretien de la schizophrénie.
- Effets indésirables : Comme tous les médicaments, ce médicament peut entraîner des effets secondaires, bien que tout le monde n'y soit pas sujet, les effets secondaires les plus rencontrés sont surtout liés au site d'injection ; Nécrose, abcès, cellulite, Ulcère ...[136]

CHAPITRE 03 :

Le syndrome métabolique sous antipsychotiques

I. Le syndrome métabolique :

I.1 Historique :

Kylin décrit pour la première fois le syndrome métabolique en 1923 [137], celui-ci avait décrit l'association de l'hypertension, de l'hyperglycémie et de la goutte comme un syndrome. C'est une vingtaine d'années plus tard, en 1947, que ce concept a été réactivé par Jean Vague. Il associe pour la première fois l'obésité androïde au développement du diabète, de l'hypertension, de la goutte et de l'athérosclérose.[138-140]

La relation entre ce syndrome et l'insuline n'a pu être évoquée que quelques 30 années plus tard, grâce à Modan et al: l'hyperinsulinémie représente, selon eux, un lien entre l'hypertension artérielle, l'obésité et la diminution de la tolérance au glucose.[141]

Le concept de syndrome X est envisagé par Reaven en 1988, dans le but de décrire le regroupement de différentes anomalies métaboliques (hyperinsulinisme, désordres glucidiques, hypo-HDLémie, hypertriglycémie) et cardiovasculaires chez un même sujet.[142]

L'obésité fut rajoutée dans un second temps par Reaven en 1995. En 1989, Kaplan n'a pas hésité à dénommer la combinaison d'une obésité tronculaire, d'une diminution de tolérance au glucose, d'une hypertriglycémie et d'une hypertension « The Deadly Quartet ».[143]

C'est quelques années plus tard que le phénomène d'insulino-résistance est évoqué, notamment par Ferrannini et al.[144] Haffner montre que le syndrome X est corrélé, entre autre, à des concentrations d'insuline élevées précédant l'apparition des différents désordres métaboliques [145]. Il établit ainsi le lien entre syndrome X et insulino-résistance. Le syndrome métabolique est plus justement appelé syndrome d'insulino-résistance, syndrome (pluri-) métabolique ou syndrome cardiovasculaire métabolique, suivant que l'on s'intéresse prioritairement à sa cause présumée (l'insulinorésistance), à son phénotype (la combinaison de plusieurs anomalies métaboliques) ou à ses conséquences (les complications cardiovasculaires, en particulier coronariennes). De nombreuses études se sont intéressées par la suite à ce syndrome et ont pu confirmer son étroite relation avec la mortalité cardiovasculaire.

I.2 Définition :

Les effets métaboliques se définissent comme étant l'ensemble des changements au niveau du tissu adipeux et de l'appétit (gain pondéral, obésité abdominale ou centrale), du métabolisme du glucose (hyperglycémie, insulino-résistance, DT2, acidocétose diabétique) et des lipides (dyslipidémie incluant hypercholestérolémie, hypertriglycémie, l'abaissement du HDL et l'augmentation des LDL). Ces changements métaboliques peuvent engendrer des effets secondaires cardio-métaboliques ou cardiovasculaires, tels l'hypertension artérielle, les maladies athéro-sclérotiques, le syndrome métabolique et, dans de très rares cas, une mort cardiaque soudaine.[4-6]

C'est une définition évolutive, on distingue par ordre chronologique :

- La définition de l'OMS en 1999
- La définition de l'EGIR (Groupe Européen d'Etude de la résistance à l'Insuline)
- La définition de la NCEP/ATPIII en 2001 (National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III)
- La définition de l'AACE (American Academy of Clinical Endocrinologist) en 2003
- La définition de l'IDF (International Diabetes Federation) en 2005.

Tableau 6 : Critères du syndrome métabolique selon les définitions du syndrome métabolique.

La définition De L'OMS 1998-1999	<ul style="list-style-type: none">❖ Une glycémie à jeun élevée ($\geq 1,10$g/l), un diabète de type 2, une sensibilité réduite à l'insuline (critère nécessaire) <p><u>+ deux des critères suivants:</u></p> <ul style="list-style-type: none">✓ un rapport taille/hanche > 90 cm pour les hommes, >85 cm pour les femmes ou un IMC > 30kg/m².✓ les triglycérides $\geq 1,7$ g/l et/ou C-HDL $< 0,35$ g/l pour les hommes, $<0,39$ g/l pour les femmes.✓ une TA $\geq 140/90$ mmHg ou un traitement antihypertenseur.✓ Une microalbuminurie.
---	---

<p>La définition de la NCEP/ATP III 2001</p>	<p><u>Trois des cinq critères suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ un tour de taille > 102 cm chez les hommes, > 88 cm chez les femmes ✓ les triglycérides $\geq 1,50$ g/l, C-HDL < 0,4 g/l chez les hommes, < 0,5 g/l chez les femmes ; ✓ une pression artérielle $\geq 130/85$ mmHg ; ✓ une glycémie à jeun $\geq 1,10$ g/l ou diabète ;
<p>La définition de l'AACE en 2003</p>	<p>❖ Une glycémie à jeun $\geq 1,10$ g/l</p> <p><u>+quelconque des critères suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ un IMC > 25 kg/m² ; ✓ les triglycérides $\geq 1,5$ g/l, C-HDL < 0,4 g/l chez les hommes, < 0,5 g/l chez les femmes ; ✓ une pression artérielle $\geq 130/85$ mmHg ; ✓ autres caractéristiques de l'insulino-résistance ;
<p>La définition de l'IDF en 2005</p>	<p>Critère obligatoire : tour de taille, >94 pour les hommes, >80 chez les femmes</p> <p><u>+ au moins deux des critères suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Glycémie à jeun > 1g/l ✓ Pression artérielle $\geq 130/85$ mmHg ✓ Triglycérides > 1.50 g/ ✓ HDL < 0.40g/l homme, < 0.50g/l femme

La comparaison de critères retenus dans les différentes définitions du syndrome métabolique a montré que les définitions formulés par l'OMS, NCEP-ATP III, EGIR ont des similitudes, notamment en ce qui concerne les facteurs de risque retenus (intolérance au glucose, hypertension, obésité et dyslipidémie) mais elles diffèrent en termes de détails et dans la définition exacte des valeurs-seuils.

La définition de l'OMS comprend un critère supplémentaire, la micro albuminurie. Les définitions de l'OMS, de l'EGIR et de l'AACE exigent la présence de caractéristique de résistance à l'insuline. Elles mettent en évidence les complications du diabète et leur maniabilité n'est pas aisée. Elles sont utilisées pour la recherche.

D'autre part, le NCEP-ATP III est tout aussi important pour chaque critère, en considérant doublement la dyslipidémie (triglycérides HDL-Cholestérol) et en maintenant un seuil de pression artérielle inférieur à celui utilisé par l'OMS et l'EGIR. De plus, la définition du NCEP-ATP III souligne l'importance d'estimer l'obésité abdominale à partir du tour de taille. Elle est plus pratique et plus encline à la recherche des complications cardiovasculaires. La plupart des études ont été menées en utilisant cette définition.

D'autres différences entre les définitions concernent le nombre de critères requis (3 parmi 6 pour l'OMS et l'EGIR et 3 parmi 5 pour le NCEP-ATP III) ou les différences dans les combinaisons de critères.

Après les définitions retenues par ces organismes, d'autres ont été proposées, tel que la définition de l'association américaine d'endocrinologie (American Association of Clinical Endocrinologists-AACE) qui ne suggère pas l'obésité comme élément principal du syndrome métabolique.

De nombreuses autres différences concernent les valeurs seuils du tour de taille, de l'IMC, de la pression artérielle etc.... Devant la nécessité de définir des critères diagnostiques utilisables partout dans le monde, la fédération internationale du diabète (IDF) a proposé une définition où pour la première fois, le sexe et les seuils sont inclus, en fonction de l'ethnie, pour l'obésité centrale mesurée par le tour de taille. Cette politique de l'IDF d'établir une définition qui a été également adoptée par le NHLBI/AHA (National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association) en imposant l'obésité abdominale comme critère obligatoire au diagnostic.

Finalement, ces différents groupes d'experts s'accordent sur le fait que le syndrome métabolique se caractérise par la présence d'une obésité abdominale, d'une résistance à l'insuline ou d'une intolérance au glucose, d'une dyslipidémie ainsi que d'une pression artérielle élevée malgré les contradictions pour obtenir une définition claire et unique de ce syndrome.

Cependant, la diversité de ces définitions limite l'évaluation et les comparaisons des atteintes d'un syndrome métabolique que les analyses épidémiologiques.

I.3 Épidémiologie du syndrome métabolique :

La diversité des définitions est à l'origine des grandes différences de prévalence du syndrome métabolique. Par conséquent, l'estimation de la prévalence de ce syndrome dépend de la définition utilisée mais aussi des caractéristiques de la population considérée, qu'il s'agisse l'ethnie [146], le sexe, l'âge ou l'indice de masse corporelle. [147]

La prévalence du syndrome métabolique augmente, en particulier dans les pays développés, en raison des excès des calories principalement de lipides associée à la sédentarité caractérisant le mode de vie de la société occidentale.[138]

La définition du NCEP/ATP III est la plus couramment utilisée. Sur cette base, les données de la Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) montrent que la prévalence du syndrome métabolique aux Etats-Unis est de 22 %. Dans cette population, certaines races sont plus à risque que d'autres. Ainsi, la prévalence des mexicains américains est de 31,9%. [146]

La principale raison de la prévalence élevée de ce syndrome aux Etats-Unis est l'obésité : elle est passée de 12,8% entre 1962 et 1964 à 32% entre 1988 et 1992. Cette tendance a également été observée au Canada où le taux d'obésité a plus que doublé entre 1985 et 1998, passant de 5,6% à 14,8% .[148]

Une analyse détaillée des composantes de ce syndrome a révélé certaines caractéristiques : Aux Etats-Unis, l'obésité abdominale est la principale cause de syndrome métabolique alors qu'en France et Europe c'est l'hypertension artérielle.[147]

En Europe, la fréquence du syndrome métabolique a été évaluée par HU et col (2004) [149], qui ont empilé 11 cohortes européennes, la prévalence globale était de 15% en excluant les sujets diabétiques.

En France, il n'existe pas de données sur la population générale. Néanmoins, trois études de cohortes de la population différentes utilisant la définition du NCEP/ATP III permettant de connaître la prévalence du syndrome métabolique et dans trois régions : ce sont les études DESIR, MONICA et SYMPHONIE.

L'étude DESIR, menée dans une population française, a révélé que la fréquence du syndrome métabolique aux États-Unis était plus de deux fois supérieur à celle de la France dans toutes les tranches d'âge et chez les hommes et les femmes .[146]

Les données de l'étude MONICA ont également montré que la prévalence du syndrome métabolique n'est pas uniforme dans toute la France ; de plus, il existe un gradient nord-sud, avec une prévalence plus élevée dans nord[150].

L'analyse détaillée des composantes de ce syndrome révèle certaines particularités. Aux États-Unis, l'obésité abdominale est le principal contributeur du syndrome métabolique alors qu'en France et Europe c'est l'hypertension artérielle.[147]

Certains facteurs, comme la présence d'un diabète de type 2, peuvent avoir une influence sur le syndrome métabolique. Ainsi, selon une étude réalisée en Guinée en 2012, la prévalence du syndrome métabolique était de 56 %. D'autres paramètres entrent également en jeu dans la prévalence du syndrome métabolique ; il a été observé que celle-ci augmente chez une femme ménopausée par rapport à une femme non ménopausée, et que le syndrome métabolique est fréquent chez les patients présentant des cardiopathies , et sévère chez près de la moitié d'entre eux.[151, 152]

Enfin, il existe une relation intéressante entre l'intensité de l'exposition à la fumée de tabac et le syndrome métabolique[153]. Une étude réalisée aux États-Unis a notée que la prévalence augmente avec l'exposition au tabac (5,4% pour le tabagisme passif et 8,7% pour le tabagisme actif).[153] Ainsi ,le risque de développer un syndrome métabolique est de 1,2% chez les non-exposés.[153]

I.4 Facteurs de risque :

I.4.1 Facteurs de risques endogènes

✓ Age :

–homme de 50 ans ou plus.

–femme de 60 ans ou plus (avec risque augmenté si atteinte du syndrome ovarien polykystique et/ou ayant connu un diabète gestationnel).

✓ Le sexe : Les femmes sont plus touchées que les hommes.

✓ **Antécédents familiaux :**

–Maladie coronaire précoce.

–Infarctus du myocarde ou mort subite du père ou d'un parent masculin au premier degré avant l'âge de 55.

–Infarctus du myocarde ou mort subite de la mère ou d'un parent du 1er degré de sexe féminin avant l'âge de 65.

✓ **Tabagisme :** Fumeur actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans.

✓ **Hypertension artérielle permanente traité ou non.**

✓ **Diabète de type 2 traité ou non.**

✓ **LDL-cholestérol <0,40 g/L :** « Facteur protecteur » quel que soit le sexe.

✓ **HDL-cholestérol $\geq 0,60$ g/L :** « facteur protecteur » soustraire alors « un risque » du score de risque. [154]

✓ **Obésité et surpoids :**

L'obésité et le surpoids jouent un rôle important dans le développement du syndrome métabolique. En effet, le gain pondéral et en particulier l'excès de tissu adipeux périviscéral intra-abdominal est lié au degré de résistance à l'insuline.

La leptine, hormone de satiété, sur le plan métabolique, induit une fonte des graisses, diminue la sécrétion en insuline et réduit la production de sucre par l'organisme.

Chez les obèses, on relève des taux élevés de leptine qui induisent petit à petit une résistance du corps à cette hormone, un peu de la même façon que pour l'insuline.[155]

✓ **La génétique :**

Les polymorphismes nucléotidiques (SNPs, ou single nucleotidepolymorphisms) ont un rôle essentiel dans le développement chez un individu de facteurs de susceptibilité ou au contraire de facteurs de protection par rapport au syndrome métabolique.

Une centaine de gènes seraient impliqués dans les mécanismes du syndrome métabolique, en contrôlant l'insuline, la glycémie, ou encore le métabolisme des lipoprotéines.

Parmi les gènes impliqués dans l'homéostasie glucidique et lipidique, on peut citer :

- le PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor), récepteur nucléaire, régulateur transcriptionnel régulé par les acides gras, qui est exprimé uniquement dans les adipocytes, et qui est impliqué dans l'adipogenèse et la réponse insulinaire ; il s'agit d'un facteur majeur de susceptibilité : l'allèle protecteur confère une réduction de 40 % à 60 % du risque de diabète.
- Le FOXC2 est un facteur de transcription : l'un de ses allèles (l'allèle TT) est un allèle protecteur, qui réduit le risque de graisse abdominale et d'augmentation des triglycérides.

À l'inverse, un polymorphisme du gène ADRB3, codant pour le récepteur adrénergique 3 exprimé dans les adipocytes, s'accompagne d'une augmentation du risque d'obésité et de syndrome métabolique[156].

Ainsi, le gène ACACB codant pour l'acétyl-CoA carboxylase beta exprimé dans le tissu adipeux blanc, les gènes ApoB rs512535 et ApoA1 rs670 et le facteur de transcription CEBPA codant pour une protéine servant à moduler le gène de la leptine. Ces mécanismes ne restent cependant pas totalement élucidés.[157-159]

✓ **La ménopause :**

La perte des œstrogènes lors de la ménopause est associée à une accumulation de la graisse centrale, une élévation des TG et LDL, ainsi qu'un HDL abaissé, celle-ci constituant un déterminant majeur du syndrome métabolique.

La ménopause augmente de 60 % le risque de survenue d'un syndrome métabolique, même après ajustement pour l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC) et l'activité physique. Cependant on ne sait pas si cette augmentation du risque de syndrome métabolique se retrouve chez toutes les femmes ou seulement chez celles présentant déjà des facteurs de risque avant la ménopause.[160]

✓ **Le petit poids de naissance :**

L'hypotrophie à la naissance est un des facteurs de risque de développer des maladies métaboliques à l'âge adulte telles que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires ou

le syndrome métabolique si la croissance de rattrapage est exagérée ou prolongée et favorise ainsi l'apparition de l'insulino-résistance et d'autres troubles métaboliques présents dans le syndrome métabolique.[161]

I.4.2 Facteurs de risques exogènes :

✓ L'ethnie :

Certaines ethnies sont plus touchées, par exemple ;

Aux États-Unis d'Amérique, selon la NCEP-ATPIII, dans la population générale et chez les 30-79 ans, il a pu être décelé une prévalence de 29,0% pour les hommes et 32,8% pour les femmes. Tandis qu'en Iran chez les plus de 20 ans, la prévalence était de 24% pour les hommes et 42% pour les femmes. Enfin en Australie chez les plus de 24 ans, il a été retrouvé une prévalence de 19,5% pour les hommes et 17,2% pour les femmes.[162]

Une étude prospective a été réalisée en France en 2007, selon la NCEP-ATPIII, La prévalence croît de 5,9 à 7,2 % chez les hommes et de 2,1 à 5,4 % chez les femmes de t0 à t5.[163]

Chez les afro-américains et plus spécialement chez les femmes, une prévalence élevée du syndrome métabolique par rapport à l'homme afro-américain. De même cette différence de prévalence au sein d'une même ethnie est aussi retrouvée chez les mexico-américains, où la femme a une prévalence plus élevée de 27% par rapport à l'homme.[164]

Cette forte prévalence est notamment due à la présence d'hypertension artérielle, d'obésité et de diabète de type 2 ainsi qu'une inactivité physique.

De plus chez la femme afro-américaine, il est observé une plus forte tendance à l'obésité (11,5%) en comparaison avec la femme caucasienne (7,2%). Il en est de même pour l'augmentation du tour de taille de 5,3 cm chez la femme afro-américaine pour 2,4 cm chez la femme caucasienne.[164]

✓ Le tabac :

Le tabac est fréquemment associé au syndrome métabolique, il met en cause un ensemble de troubles qui comprend l'altération des mécanismes de régulation du métabolisme des

graisses, la baisse de la tolérance au glucose, l'obésité, l'hypertension...augmentant ainsi les risques d'obésité abdominale et de diabète type 2. Plusieurs études ont ainsi démontré la relation entre le syndrome métabolique et le tabagisme actif, notamment chez les personnes diabétiques de type 2 et chez les adolescents.[165, 166]

Le tabagisme favorise l'accumulation de graisses au niveau du ventre, entraînant une inflammation chronique et un dysfonctionnement endothélial, qui peuvent tous les deux provoquer une résistance à l'insuline dans les tissus périphériques. La nicotine exerce son effet anti-ostrogénique au niveau de la répartition des graisses ce qui favorise une obésité de type androïde mais aussi par le biais d'une augmentation des hormones de stress tels que le cortisol. Pour le diabète de type 2, la nicotine est responsable d'une augmentation du périmètre abdominal ainsi qu'un effet toxique direct sur les cellules β pancréatique et les récepteurs de l'insuline entraînant une diminution de la sécrétion d'insuline.[167]

Cependant le tabagisme actif reste un facteur contrôlable, et le sevrage tabagique va entraîner un gain pondéral modéré, une réduction du tour de taille et amélioration des paramètres métaboliques à long terme. La lutte contre ce facteur est par la suite importante, en particulier lors de l'adolescence et au début du tabagisme.[165, 166]

✓ **L'hygiène de vie :**

La sédentarité, le manque d'exercice physique et l'immobilité sont autant de facteurs qui augmentent le risque de survenue d'un syndrome métabolique.[168]

✓ **L'alimentation :**

Un apport excessif d'acides gras saturés favorisera le développement de la résistance à l'insuline, par contre l'apport de la série n-3 d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne a un effet protecteur.[169-171]

De bonnes habitudes alimentaires ; la consommation de fruits et de légumes, du poissons, de féculents, des céréales et des produits laitiers peuvent aider à prévenir un syndrome métabolique, mais aussi à en limiter ses conséquences.[172]

De plus, le régime méditerranéen à base d'huile d'olive, de légumes et de vin rouge est associé à une prévalence réduite du syndrome métabolique.[173]

À l'inverse, une alimentation trop riche en graisse ou en sucre, ainsi qu'un surpoids ou une obésité entraînera un effet néfaste au niveau métabolique.

✓ **Rôle du fructose :**

La suralimentation importante de fructose entraîne chez les humains et les animaux, une dyslipidémie, une accumulation ectopique de graisses au niveau hépatique et musculaire, et une insulino-résistance hépatique.[174]

Cependant des études supplémentaires seront nécessaires pour mieux comprendre le rôle du fructose et d'autres facteurs environnementaux dans le syndrome métabolique.[175]

✓ **Les traitements médicamenteux :**

Tels que les antipsychotiques (chapitre 2).

✓ **Le bisphénol A et autres perturbateurs endocriniens :**

Les perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) sont des molécules capables de perturber les voies de signalisation du métabolisme glucidique et lipidique.

Les PEE regroupent de nombreuses substances, parmi lesquelles le bisphénol-A (BPA), les phtalates, et certaines molécules au contraire très lipophiles, pouvant être bioaccumulées dans le tissu adipeux (polluants organiques persistants [POPs], comme les insecticides organochlorés ou les dioxines) qui pourraient, dans des périodes critiques d'exposition, même à faibles doses, favoriser le développement de maladies métaboliques.[176]

Le bisphénol A est considéré comme le perturbateur endocrinien le plus répandu dans notre nourriture. Il peut entraîner une augmentation du risque de syndrome métabolique même à très faibles doses inférieures à la dose journalière admissible (50µg/kg/j). Les mécanismes ne sont pas encore élucidés mais certaines pistes sont étudiées : le bisphénol A activerait certains récepteurs, indépendants des récepteurs aux œstrogènes, et serait responsable de modifications épigénétiques pendant la grossesse (modification chimique des bases de l'ADN et des protéines, et production de petit ARN interférant).[177]

De plus nous retrouvons d'autres facteurs de sévérité ou facteurs de risques indépendants tels que l'homocystéine ou la stéatose hépatique. Les mécanismes ne sont cependant pas clairement élucidés.[178, 179]

I.5 Physiopathologie du syndrome métabolique :

La physiopathologie du syndrome métabolique n'est pas claire et il n'y a aucun argument concluant pour soutenir une cause unique [180]. Le SM est causé par multiples mécanismes notamment la suralimentation, le mode de vie sédentaire, le stress psychologique, l'obésité viscérale et la résistance à l'insuline.

I.5.1.A Définition de l'obésité:

L'obésité correspond à un excès de masse grasse stockée sous formes de triglycérides dans le tissu adipeux.

Définition médicale de l'obésité:

Pour la notion de surpoids, une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires, ostéo-articulaires et psychologiques a été ajoutée.

L'obésité est définie par un indice de masse corporelle (**IMC**) > 30 Kg/m² qui représente la corpulence et reflète la masse grasse globale, mais pas la répartition de la masse grasse.

L'indice de masse corporelle peut être calculé en divisant le poids corporel (kg) par le carré de la taille (m). [157, 158]:

$$\text{IMC} = P / T^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$$

P= Poids en Kg

T=Taille en m².

Sa corrélation avec la masse grasse est d'environ 0,8.

Degré d'obésité selon l'IMC :

Sans grade : IMC < 18,5 Kg/m² : maigreur

Degré 0 : 18,5 ≤ IMC ≤ 24,9 Kg/m² : Poids normal

Degré 1 : 25 ≤ IMC ≤ 29,9 Kg/m² : surpoids (pré-obésité)

Degré 2 : $30 \leq \text{IMC} \leq 39,9$: obésité

Degré 3 : $\geq 40 \text{ Kg/m}^2$: obésité morbide

Le surpoids facilite l'installation des composantes du syndrome métabolique, mais cela n'est pas nécessaire, puisque certains critères du syndrome métabolique décrivant un syndrome reconnu sous le nom de <<metabolically obese with normal weight >> ou syndrome << d'obèse de poids normal >> chez les sujets ayant un IMC inférieur à 27 et une inflation modérée du tissu adipeux.[181]

À la différence de l'indice de masse corporelle (IMC), La détermination du rapport tour de taille sur tour de hanche permet d'appréhender le caractère androïde d'une surcharge pondérale qui reflète la masse grasse globale. Actuellement on ne mesure plus le rapport T/H mais simplement le tour de taille.[182]

I.5.1.B Particularités du tissu adipeux :

La masse grasse qui représente normalement 15 à 25 % du poids corporel, est le tissu préférentiel pour le stockage de l'énergie à long terme sous forme de triglycérides. L'existence d'une obésité androïde est évaluée cliniquement par la mesure du périmètre abdominal.[183]

Du point de vue anatomique et fonctionnel, on distingue trois catégories d'adipocytes :

- Les adipocytes viscéraux.
- Les adipocytes sous-cutanés abdominaux.
- Les adipocytes sous-cutanés périphériques, glutéo-fémoraux en particulier.[159]

Il existe deux sortes de tissu adipeux : le tissu adipeux blanc qui stocke l'excès d'énergie sous forme de triglycérides et le tissu adipeux brun qui induit une dissipation d'énergie sous forme de production de chaleur. L'accumulation de tissu adipeux blanc, au niveau viscéral ou abdominal, est à l'origine du syndrome métabolique.[1 8 4]

L'implication du tissu adipeux dans le mécanisme du syndrome métabolique emprunte deux voies : la production d'adipocytokines et l'altération du métabolisme des lipides.[185]

I.5.1.C Les éléments sécrétés par les adipocytes :

Le tissu adipeux n'est pas un simple site de stockage de la masse grasse mais aussi un organe qui sécrète de nombreuses protéines possédant un rôle endocrine, regroupées sous le terme d'adipokines.

Ces messagers interviennent dans le contrôle de la prise alimentaire, de la thermogenèse, et de l'homéostasie glucidolipidique : leptine, TNF-alpha, résistine, IL- 6, et adiponectine.[186, 187]

I.5.1.C.a L'adiponectine :

Est une protéine produite exclusivement par les adipocytes. Elle sert à réguler le métabolisme du glucose et des lipides et la prise de nourriture. De plus elle améliore la sensibilité à l'insuline en augmentant la dépense énergétique et en diminuant l'infiltration des macrophages dans le tissu adipeux.[188]

Elle a aussi des effets bénéfiques sur le maintien de l'intégrité de la paroi vasculaire .De même, l'adiponectine a un autre effet protecteur par son action antagoniste du TNF α . [189]

L'adiponectine voit sa concentration plasmatique diminuer parallèlement à l'accumulation de tissu adipeux viscéral avec comme conséquences une baisse de l'oxydation des lipides dans le muscle et le foie.

Elle pourrait fournir un lien entre l'obésité androïde, le diabète de type 2 et les complications cardiovasculaires.[186, 187]

Il existe un dimorphisme sexuel pour la concentration plasmatique d'adiponectine : elle est plus élevée chez les femmes que chez les hommes.[190-192]

Elle pourrait fournir un lien entre l'obésité androïde, le diabète de type 2 et les complications cardiovasculaires.[186, 187]

I.5.1.C.b La leptine :

Dite " l'hormone de la satiété ", la leptine est sécrétée par le tissu adipeux pour contrôler l'appétit et la dépense énergétique. Le taux de leptine augmente avec la faim et diminue avec la satiété. Son taux est élevé en cas d'obésité cependant ne supprime pas l'appétit. Elle est corrélée avec l'insulinorésistance ainsi qu'avec la CRP. Elle va induire

une augmentation de la résistance périphérique vasculaire et donc de la pression artérielle.[185, 188, 189]

Enfin, la leptine agit comme une cytokine pro-inflammatoire et va contribuer au développement de l'inflammation accompagnant le syndrome métabolique et s'est avérée un marqueur de risque cardiovasculaire.[193, 194]

I.5.1.C.c Le TNF- α :

Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire sécrétée par les macrophages du tissu adipeux. Il induit l'expression, par l'endothélium vasculaire, des molécules d'adhésion qui vont faciliter la fixation puis le passage des monocytes dans la paroi vasculaire.[195, 196]

Il va diminuer la sensibilité à l'insuline des adipocytes, et favoriser leur apoptose et l'insulino-résistance. Le TNF- α va de plus entraîner une dyslipidémie en augmentant la libération d'acides gras libres.[197]

Ceux-ci peuvent donner naissance aux macrophages, puis aux cellules spumeuses, d'où l'initiation des lésions athéromateuse.[195, 196]

I.5.1.C.d L'Interleukine 6 (IL 6) :

IL6 est une cytokine pro-inflammatoire libérée par la graisse péri-viscérale qui joue un rôle central, elle contrôle notamment la production de CRP par le foie.[198]

Chez l'obèse, l'IL6 est surexprimée dans le tissu adipeux. Son rôle n'est cependant pas totalement élucidé. Elle pourrait agir dans le contrôle de l'appétit, une mauvaise signalisation de l'insuline et un effet sur l'inflammation.[196]

I.5.1.C.e La Résistine :

La résistine a une action pro-inflammatoire et se manifeste notamment par l'augmentation de la production de cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α).[185]

Quelques études ont rapporté une augmentation de la résistinémie dans l'obésité et le diabète de type 2. Cependant, la plupart des travaux ne montrent pas de corrélation entre la

concentration sérique de la résistine et l'indice de masse corporelle ou l'insulinorésistance.[193, 199]

La résistine est capable d'induire une prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, dont on connaît le rôle dans le processus athéromateux.

I.5.1.C.f La CRP :

Chez Les patients souffrant d'obésité et de syndrome métabolique, des taux élevés de CRP indique que l'obésité est un état pro-inflammatoire. Il est bien connu que sa concentration est associée au risque cardiovasculaire et au risque d'évolution vers un diabète de type 2.[200]

Une corrélation est notée entre le niveau de CRP et l'insulinorésistance. La nature de cette relation n'est toutefois pas encore élucidée. Il est possible que les repas riche en lipides amènent à une augmentation des graisses abdominales, d'où la libération de cytokines accrue et stimulation de production de la CRP, ou bien que l'insulino-résistance entraîne cette augmentation de la CRP en perturbant le contrôle de la synthèse hépatique.[201]

Le rôle de CRP reste donc mal connu, car il est impliqué dans le développement du processus de la plaque athéromateuse.[200]

I.5.1.C.g Le RBP4 (retinol binding protein-4) :

leur taux sérique est augmenté chez les individus obèses et dans le diabète de type 2, induit une insulino-résistance dans les cellules musculaires et hépatiques. Son rôle reste cependant moins clairement établi.[185, 188]

I.5.2 L'insulinorésistance :

L'insulino-résistance joue un rôle primordial dans le syndrome métabolique et explique, en grande partie, la survenue des trois principales atteintes que sont le diabète, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie. Dans la physiologie de ce syndrome, plusieurs notions attirent l'attention: il s'agit notamment des liens existant entre l'excès de graisse viscérale et la résistance à l'insuline, du rôle possible du cortisol, et de l'existence d'un déterminisme génétique.[146]

L'équipe de DESPRES [182] explique ce syndrome par le mode de vie sédentaire, des apports caloriques en surplus et l'excès de tissu adipeux viscéral intra-abdominal péri-viscéral formé d'adipocytes de grande taille. Ceux-ci sont en partie résistants à l'insuline ce qui va provoquer des nombreux troubles métaboliques.

I.5.2.A Insulino-résistance et glycémie :

La résistance à l'insuline est définie comme un état dans lequel la réponse des cellules et des tissus est réduite en présence d'une concentration normale d'insuline, ou une réponse normale au prix d'une hyperinsulinémie après un défaut de sa voie de signalisation. Les cellules ne répondent plus à l'insuline et ne permettent plus au glucose de pénétrer. La glycogénèse est impossible.[185]

En effet, la glycémie reste normale ou modérément altérée tant que la sécrétion de l'insuline par les cellules β -pancréatique est suffisante pour contrer la résistance à l'insuline.[185]

L'hyperglycémie qui accompagne la résistance à l'insuline résulte d'une diminution du transport du glucose vers les tissus périphériques comme le muscle et le tissu adipeux, de la diminution de son stockage au niveau hépatique, d'altération de la glycogénolyse et d'une néoglucogénèse hépatique.[188, 202]

Ainsi, le syndrome métabolique se traduit biologiquement par une hyperinsulinémie et une altération de la tolérance au glucose qui peut aller jusqu'à diabète de type 2 avéré, ceci lorsque les capacités sécrétoires du pancréas sont dépassées.[203]

I.5.2.B Insulinorésistance, adipocytes et dyslipidémie :

La résistance à l'insuline s'accompagne d'une diminution de la lipogénèse habituellement observée en situation d'hyperglycémie, d'une levée de l'inhibition de la lipolyse dans le tissu adipeux, et d'une réduction du transfert des acides gras non estérifiés(AGNE) des lipoprotéines circulantes vers le tissu adipeux.[185]

Ceux-ci gagnant le foie par la veine porte et vont favoriser la synthèse des VLDL qui aboutirait à une augmentation des concentrations des triglycérides plasmatiques et une diminution du taux de cholestérol HDL.[203]

Au niveau du tissu musculaire, cet excès d'acides gras libres va entrer en compétition de substrat avec le glucose au niveau des muscles et produit de nombreuses substances qui s'opposent à l'action de l'insuline. Les acides gras libres seront aussi responsables d'une stéatose qui pourrait altérer les fonctions hépatiques.[204]

I.5.3 La dyslipidémie :

La résistance à l'insuline et la carence relative en insuline jouent un rôle majeur dans les anomalies lipidiques observées au cours du syndrome métabolique.

Ces anomalies qualitatives et quantitatives des lipides sont constantes et sont donc en rapport avec l'insulinorésistance et sont à l'origine de l'augmentation du risque cardiovasculaire.[205]

I.5.3.A Hypertriglycéridémie :

L'hypertriglycéridémie est essentiellement due à une augmentation de la synthèse hépatique accrue secondaire à l'afflux d'acides gras libres provenant du tissu adipeux viscéral et à l'hyperinsulinémie.[181]

Ainsi, l'insulinorésistance engendre une augmentation du taux de VLDL, et à un moindre degré des LDL. Par ailleurs, il a été observé une augmentation de la taille des VLDL, avec prédominance des sous fractions VLDL riches en triglycérides.[206]

La diminution du cholestérol-HDL est liée à l'augmentation du triglycéride lipase stimulée par les acides gras en excès.[181]

I.5.3.B Modification du LDL-cholestérol :

Les patients atteints du syndrome métabolique ont des taux normaux de particules de LDL avec des altérations qualitatives ce qui peut jouer un rôle important dans le développement de l'athérosclérose et augmenter le risque des maladies cardiovasculaire.

En effet, il existe un excès de la fraction des LDL de petite taille riches en triglycérides. Ces particules s'accumulent préférentiellement dans les macrophages, ce qui est propice à la formation des cellules spumeuses, présentant une oxydabilité accrue et une plus grande affinité pour les protéoglycanes intimaux, favorisant ainsi leur rétention dans la paroi

artérielle. En outre, ils réduisent la vasodilatation endothéliale induite par l'acétylcholine.[206]

I.5.3.C Modification du HDL- cholestérol :

La faible concentration de HDL- cholestérol rencontrée au cours du syndrome métabolique est liée d'une part à l'hypertriglycéridémie et à l'obésité d'autre part. En effet, Il a été observé une augmentation du catabolisme des HDL favorisé par une activité élevée de la lipase hépatique stimulé par les acides gras en excès.

Au cours du syndrome métabolique, l'augmentation des lipoprotéines riches en triglycérides, favorise via la CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) le transfert des triglycérides vers les HDL. Ainsi, ces particules deviennent riches en triglycérides ce qui va amener leur dégradation par les lipases hépatiques.

La diminution des taux plasmatiques d'adiponectine avec les taux élevés en triglycérides interfère aussi dans l'accélération du catabolisme des HDL.

Selon les rapports, il existe une forte corrélation entre le catabolisme de l'Apo A -1 des HDL et le taux plasmatique d'adiponectine .Par contre, ils ont rien n'avoir avec l'obésité abdominale, la sensibilité à l'insuline, l'âge, le sexe et le taux de lipides plasmatiques.

Selon des études, la diminution des taux de HDL- cholestérol peut s'expliquer par une diminution de 43% des taux plasmatique d'adiponectine et une augmentation de 19% de la teneur en HDL-cholestérol des triglycérides.[181, 201, 206, 207]

I.5.4 L'hypertension artérielle :

L'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie induites par la résistance à l'insuline agissent sur le système rénine-angiotensine en augmentant l'expression de l'angiotensinogène, l'angiotensine II et du récepteur de l'angiotensine. Ainsi, chez les personnes obèses, le TNF- α va augmenter la production de l'angiotensinogène au niveau de ce tissu et participe à l'augmentation de la pression artérielle .Les acides gras libres peuvent provoquer une vasoconstriction.[208, 209]

Les reins augmenteront la rétention du sodium et le cœur augmentera le débit cardiaque, tous liés à une vasoconstriction artérielle conduiront à une hypertension artérielle.[188, 189]

Cependant, la contribution de la résistance à l'insuline dans le syndrome métabolique hypertensif est encore faible.[162]

I.5.5 La coagulation :

Un état prothrombotique retrouvé dans le syndrome métabolique va augmenter le risque de maladies coronaires.

L'hypertrophie des cellules graisseuses entraîne une résistance à l'insuline avec une sécrétion des molécules pro-inflammatoires, ce qui affecte la fonction plaquettaire, ainsi que la production de leptine et d'adiponectine.

Cependant, c'est la libération d'acides gras libres et de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL6, IL1) ainsi que l'altération de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation : fibrinogène, facteur VIII, facteur VII qui sont responsables de l'hypercoagulabilité. L'augmentation de fibrinogène et de PAI-1 va ainsi favoriser l'adhésion et l'agrégation plaquettaire et donc le risque de thrombose.[188, 189]

Enfin, L'action vasculo-protectrice de l'insuline qui régulée par la libération endothéliale de la monoxyde d'azote (NO), est détériorée chez le patient obèse par la résistance à l'insuline favorisant ainsi l'athérosclérose.

I.5.6 Le rôle du stress dans la physiopathologie du syndrome métabolique:

Plusieurs études ont montré que le stress chronique peut augmenter l'incidence de l'obésité viscérale et du syndrome métabolique par le biais d'un déséquilibre hormonal.[210]

Le stress psychologique détermine l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et une sécrétion excessive de glucocorticoïdes qui peut induire un syndrome métabolique, entraînant une insulino-résistance hépatique et une néoglucogénèse inappropriée.[181]

I.6 Anomalies associées au syndrome métabolique :

I.6.1 Syndrome d'apnée hypopnée obstructive du sommeil (SAHOS) :

Le syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil est caractérisé par des événements respiratoires anormaux pendant le sommeil.

Plusieurs études, en particulier dans la cohorte sommeil des Pays de la Loire, ont démontré un lien étroit entre le (SAHOS) et l'ensemble des composantes du syndrome métabolique, y compris l'hypertension artérielle, le diabète et les anomalies du métabolisme lipidique.[211-213]

I.6.2 Lithiase urinaire :

Il semble que la présence d'un SM entraîne le développement des lithiases composées d'acide urique. En fait, plusieurs études récentes ont montré qu'il existe une corrélation entre la présence de la maladie lithiasique, le diabète de type 2 et la goutte.[214, 215]

I.6.3 Stéatopathies métaboliques :

La stéatose hépatique métabolique comprend une série d'anomalies hépatiques allant de la stéatose, à la stéatohépatite non alcoolique et ses complications : fibrose hépatique, cirrhose et carcinome hépatocellulaire(CHC).[216, 217]

La stéatopathie non alcoolique du foie est significativement liée au syndrome métabolique et à ses différents composants (obésité, diabète, dyslipidémie, insulino-résistance) .En effet, elle aggrave les éléments du syndrome métabolique par le biais de l'insulino-résistance du foie, on dit même que c'est une manifestation hépatique du syndrome métabolique.[218, 219]

Dans une étude marocaine menée sur les patients diabétiques, la prévalence de la stéatose non alcoolique était élevée par rapport aux patients sans stéatopathie non alcoolique.[218]

I.6.4 Dysfonctions sexuelles :

Le syndrome métabolique présente un risque de dysfonctionnement sexuel [63, 64, 65,66]

I.6.4.A Hypogonadisme masculin et dysfonction érectile:

Les hommes atteints du syndrome métabolique ont généralement un taux de testostérone plus faibles. Ainsi, selon Allan et Al, les hommes ayant un hypogonadisme ont deux fois plus de résistance à l'insuline (et donc l'hyperinsulinisme) que les autres.[220, 221]

Bansal et ses collaborateurs ont rapporté la relation entre syndrome métabolique l'érection en 2005. Ainsi, une étude randomisée menée chez 110 sujets obèses atteints de dysfonction érectile, a montré qu'avec une perte de poids, un tiers des patients ont amélioré leur capacité d'érection.[222]

I.6.4.B Dysfonctions sexuelles féminines :

Il a été constaté que la prévalence du syndrome métabolique est élevée au cours du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), qui se caractérise par l'association de troubles des règles (irrégularité menstruelles, plus rarement aménorrhée), un hirsutisme modéré et une hypofertilité.

De 30 à 50% des femmes pré ménopausées affectées par le SOPK ont un syndrome métabolique et plus de deux tiers d'entre elles souffrent d'intolérance au glucose. La relation entre le syndrome métabolique et le SOPK reste ambiguë.[223]

I.6.5 Dysfonction endothéliale :

L'ensemble des composants du syndrome métabolique participe mutuellement à l'altération des fonctions endothéliales. En effet, plusieurs études ont soulevé une relation entre l'altération de l'endothélium et le syndrome métabolique.[205]

Selon Kim et al (2006) [224], l'accumulation de tissu adipeux viscéral serait responsable de cette anomalie, ceci par activation de la voie d'inflammation médiée par les cytokines. Ce mécanisme a deux conséquences néfastes : une diminution de la production de monoxyde d'azote ainsi qu'une insulino-résistance. Ces deux phénomènes sont responsables d'un défaut de vasodilatation. En outre, il a été montré que la dysfonction endothéliale est dépendante du nombre de facteurs de risque cardiovasculaire.[205]

I.6.6 La micro albuminurie :

Il y a une forte relation entre la microalbuminurie et les composants du SM : L'hyperglycémie, l'obésité abdominale et l'hypertension artérielle. Cette microalbuminurie

majore de son propre compte le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients porteurs de syndrome métabolique.[225-228]

I.7 Complications du syndrome métabolique :

La présence d'un syndrome métabolique expose à un surrisque d'événements cardiovasculaires et de diabète type 2 qui va lui-même aggraver ce risque cardiovasculaire.

I.7.1 Risque cardiovasculaire :

Le syndrome métabolique constitue une situation de risque cardiovasculaire. Ainsi, le risque de mortalité par les événements cardio-vasculaires était également augmenté par la présence de ce syndrome. En effet, Dans une étude réalisée en 2001 au près des personnes originaires du nord d'Europe, la mortalité cardiovasculaire de toutes causes confondues était de 12,2% chez les personnes atteintes par le SM contre 2,2% dans la population générale.[229]

Le risque de cardiopathie ischémique augmente à mesure que le nombre de composants du syndrome augmente, jusqu'à un risque multiplié par un facteur de 5,25 pour les femmes avec plus de 4 paramètres du syndrome, et 2,23 pour les hommes dans les mêmes conditions.

Cela signifie que les risques associés au SM sont supérieurs au risques relatifs de chacune de ses composantes.[230]

Dans la célèbre étude de Kuoppio [230], le taux de mortalité par maladie coronaire est multiplié par un facteur 3,3 . De même, la mortalité globale est accrue d'un facteur de 2,43. Le risque relatif de complications semble être presque le même pour les deux sexes.[230]

D'après l'étude de Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor, le risque relatif de décès coronarien atteint 4,2 selon la définition NCEP-ATPIII et 3 selon la définition OMS.[231]

Donc, le risque cardiovasculaire varie selon la population d'étude et la définition utilisée. Mais, c'est la définition NCEP-ATP III qui reconnaît mieux le risque des personnes à faible risque initial.[232]

La présence d'un état inflammatoire chronique reflété par une CRP élevée indique le risque d'évolution vers des complications cardiovasculaires.

I.7.2 Risque de diabète de type 2 :

Le SM est un facteur prédisposant à l'apparition du diabète de type II. La plupart des patients diabétiques (type 2) présentent une insulino-résistance et un syndrome métabolique avant même l'apparition du diabète.

De nombreuses études prospectives ont montré que dans différentes populations (américaines, européennes, mexicaines, chinoises, guinéennes...) le syndrome métabolique augmente le risque de diabète de type 2 par un facteur de l'ordre de 10.

Ainsi, dans une récente analyse de post-hoc de WOSCOPS (West Scotland Coronary Prevention Study) [233], le risque associé à la présence d'un syndrome métabolique dépend directement du nombre d'éléments utilisés pour définir ce syndrome. Par conséquent, les hommes présentant quatre ou cinq caractéristiques du syndrome métaboliques sont à risque. La probabilité de développer un diabète est multipliée par un facteur de 24,5 alors qu'elle est chiffrée à 7,26 en présence de trois critères.

Aussi, dans cette analyse, l'utilisation de la CRP comme marqueur inflammatoire permet d'améliorer la prédiction du risque d'évolution vers le diabète de type 2 comme pour le risque cardiovasculaire.

Le syndrome métabolique semble associé à une fréquence plus élevée de complications cardiovasculaires chez les diabétiques ce qui a conduit à recommander de considérer ces patients comme un groupe à haut risque, c'était également le cas pour le risque de maladie coronarienne dans l'étude Botnie.[229]

I.8 La prise en charge du syndrome métabolique

La stratégie de prise en charge suppose une identification précoce du syndrome métabolique et une modification des habitudes de vie. La prévention et le traitement global sont préférables au traitement spécifique des anomalies. Ainsi, L'absence de prise en charge expose aux complications cardiovasculaires et du diabète.

I.8.1 Par des mesures diététiques :

Les mesures hygiéno-diététiques restent la première ligne, même si l'approche pharmacologique semble raisonnable.

- a. Améliorer les habitudes de vie :
 - lutter contre la sédentarité par des activités physiques programmées.
 - lutter contre le tabac et la consommation excessive d'alcool.
 - Perte de poids individuellement adaptée.

- b. Réduire les apports énergétiques :
 - Régime pauvre en graisses : moins d'AG saturés, d'avantage d'AG mono-insaturés (huile d'olive) et d'AG n-3 (poisson, huile de colza).
 - Apport glucidique limité aux glucides à faible index glycémique.

- c. Augmenter l'apport en fibres : 5 portions de fruits et légumes, céréales complètes

- d. Réduire l'apport en sodium : contrôler la pression artérielle.[234, 235]

I.8.2 Par des médicaments :

Lorsque les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes, les traitements médicamenteux sont recommandés :

I.8.2.A Traiter les dyslipidémies :

Concernant le traitement des dyslipidémies au cours du SM , il est recommandé de traiter d'abord le LDLc, puis dans un second temps de prendre en compte le taux de triglycérides et enfin celui du HDL.[167]

Les principaux médicaments préconisés dans la prise en charge des dyslipidémies sont : les statines, les fibrates, les résines, les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol et l'acide nicotinique.[154, 236]

Les fibrates conviennent aux hypertriglycéridémies sévères (>3 g/l) et isolées.

En cas d'hypertriglycéridémie mixte et hypercholestérolémie, les statines sont l'indication de première intention.

En cas du HDL-cholestérol : il peut être augmenté par une perte de poids ,l'activité physique (l'endurance, la marche, la natation...) et par la correction de l'hypertriglycéridémie

[236], L'utilisation de fibrates ou d'acide nicotinique à libération prolongée est possible.[237]

I.8.2.B Traiter l'hypertension artérielle :

Équilibrer une éventuelle hypertension artérielle en utilisant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes de récepteurs de l'angiotensine II.[238]

I.8.2.C Traiter l'hyperglycémie :

Grâce à l'activité physique et en utilisant les molécules insulino- sensibilisatrices : metformine [239]

II. Les troubles métaboliques sous antipsychotiques :

Les personnes avec des troubles mentales sévères (schizophrénie , bipolarité, dépression) sont exposés à un risque accru de maladies cardiovasculaires et de diabète type 2 par rapport aux sujets témoins appariés pour âge, il existe plusieurs raisons pour expliquer cette augmentation du risque cardiométabolique qui comprennent la maladie elle-même, une exposition plus importante aux facteurs cardiovasculaires classiques (tabagisme, alimentation déséquilibrée, sédentarité) ainsi qu'une contribution délétère des médicaments psychotrope notamment les antipsychotiques.

Tous les antipsychotiques, de première (classiques) ou de deuxième génération (atypiques) sont considérés comme responsables de prise de poids ainsi que de troubles métaboliques mais à des degrés différents.

En comparant les antipsychotiques conventionnels aux antipsychotiques atypiques, ces derniers ont significativement moins d'effets secondaires neuromoteurs mais ils ont généralement d'avantage d'effets métaboliques et cardio-métaboliques (incluant la prise de poids, l'obésité, la dyslipidémie et le diabète).

Selon l'étude de DeHert et al [240], les patients sous antipsychotique de deuxième génération avaient un risque trois fois plus élevé de développer un syndrome métabolique et cela est plus marqué avec la clozapine et l'olanzapine, intermédiaire avec la quétiapine, faible avec la rispéridone, la palipéridone, l'amisulpiride et léger avec l'aripiprazole et la

ziprasidone. Ces troubles métaboliques apparaissent dès les premiers mois de la prise d'antipsychotiques et indépendamment de la dose administrée.

Bien qu'ils aient moins fait l'objet d'études dans les dernières années, les neuroleptiques à faible "puissance" antipsychotique ou à faible sélectivité pour les récepteurs dopaminergiques, tels la chlorpromazine, la thioridazine et la fluphénazine, ont les effets métaboliques les plus prononcés et ceux à haute 'puissance' antipsychotique, tel que l'halopéridol (les butyrophénones), ont les effets métaboliques les moins prononcés (DeHert et al, 2012).[241-243]

Ainsi, de nombreuses publications récentes montrent qu'un traitement avec que les perturbations métaboliques induites par les antipsychotiques atypiques seraient significativement plus importantes et plus amplifiées que celles induites par les antipsychotiques typiques.[205, 244, 245]

Toutefois, en raison du manque de publications concernant les antipsychotiques conventionnels, la différence entre le groupe « antipsychotique de première génération » et « antipsychotique de seconde génération » n'était plus significative quand les patients sous clozapine ou olanzapine étaient exclus.[240, 246-248]

II.1 Gain de poids :

La prescription d'antipsychotiques a montré un impact significatif sur la prise pondérale chez les patients souffrant de pathologies psychiatriques. L'intensité du gain de poids semble être différente en fonction du type d'antipsychotique.

La synthèse de revues et d'articles de la littérature souligne un gain pondérale chez les patients traitées par des antipsychotiques conventionnels mais surtout des antipsychotiques atypiques.[249]

En fait, le gain pondérale est plus marqué avec clozapine et l'olanzapine, intermédiaire avec la quétiapine et la rispéridone, faible avec la l'amisulpiride et léger avec l'aripiprazole et la ziprasidone.[241, 244, 250-252]

En ce qui concerne les antipsychotiques de première génération, des molécules comme la chlorpromazine ou la thioridazine sont généralement sources de prise de poids.[253] Tandis

que les médicaments tels que l'halopéridol, la fluphénazine ou le pimozide semblent être moins agressifs.[241-243]

La première méta-analyse d'Allison et al portée sur 81 articles, mettant l'accent sur une perte du poids de l'ordre de 0,74 kg chez les patients traités par placebo bien que ceux traités par des antipsychotiques, on retenait après 10 semaines [254] :

- Chlorpromazine : moins de 3 kg de gain
- Halopéridol : moins de 1 kg
- Aripiprazole : moins de 1 kg
- Oripiprazole : moins de 1 kg
- Ziprasidone : n'augmente pas le poids
- Pimozide : n'augmente pas le poids
- Loxapine : n'augmente pas le poids
- Rispéridone : plus de 2, 1 kg
- Sertindole: plus de 3 kg
- Quétiapine: plus de 3 kg
- Thioridazine: un peu plus de 3 kg
- Olanzapine : une augmentation de 4,15 kg
- Clozapine : une augmentation de 4,45 kg de gain

Une prise de poids induite par l'olanzapine était significativement plus élevée que celle induite par les autres antipsychotiques. De ce fait, le taux d'arrêt de l'olanzapine était deux fois plus important que pour les autres antipsychotiques (9 % versus 1-4 %).

Une méta-analyse de D.B. Allison et al [254] a étudié les variations pondérales à court terme (sur 10 semaines) des patients sous différents antipsychotiques typiques et atypiques. Le gain pondéral paraît plus prononcé sous olanzapine et clozapine (4,4 à 4,1 kg). Il est moins important sous chlorpromazine et rispéridone (2,1 à 3,2 kg) et presque négligeable sous halopéridol et aripiprazole (inférieur ou égal à 1 kg).

Ces données de court terme ont été confirmées sur le long terme dans une revue de la littérature contrôlée par placebo. En effet, une modification de poids était considérée significative si elle était d'au moins 7 % par rapport au poids initial.

L'olanzapine produisait une prise de poids significativement supérieure aux autres antipsychotiques. Cependant, La clozapine, l'ilopéridone, la chlorpromazine, le sertindole, la

quétiapine, la rispéridone et la palipéridone produisaient une prise de poids significativement supérieure à celle sous halopéridol, ziprasidone, lurasidone, aripiprazole, amisulpiride et asénapine.[255]

Y. SIMON et Col [256], dans une revue bibliographique ont conclu qu'il n'existerait pas de relation claire entre la prise de poids et la dose pour le sertindole, l'amisulpiride, la quétiapine, et l'aripiprazole. Pour la clozapine et surtout l'olanzapine, il apparaît qu'il existerait une relation proportionnelle entre l'effet métabolique du médicament et les taux sériques sans que ceux-ci soient directement ou linéairement corrélés à la dose du médicament.[257]

En effet, l'ensemble des résultats de l'étude EUFEST [258] et l'étude CAFE suggèrent que la prise de poids sous antipsychotiques, notamment les antipsychotiques de seconde génération, apparaissait plus importante dans les premières semaines de prise du traitement et chez les jeunes patients naïfs de traitement c'est-à-dire un patient n'ayant jamais été traité par un antipsychotique.

Après cette phase initiale, la différence de prise de poids entre les antipsychotiques aurait tendance à se baisser. La cinétique de prise de poids se stabiliserait après plusieurs mois de traitement. Pour la clozapine et l'olanzapine le gain de poids se fait sur long terme.[257]

D'une manière générale, on pourrait classer l'ensemble des antipsychotiques en 05 groupes :

- les antipsychotiques de seconde génération à risque élevé de prise de poids seraient l'olanzapine et la clozapine
- les antipsychotiques de seconde génération à risque moyen de gain de poids seraient la rispéridone, la quétiapine et le sertindole
- les antipsychotiques de première génération avec risque moyen de gain de poids : la chlorpromazine et la thioridazine
- les antipsychotiques de seconde génération à faible risque de prise de poids seraient l'aripiprazole, la ziprasidone, la loxapine, et probablement l'amisulpiride.
- les antipsychotiques de première génération avec faible risque de prise pondérale : l'halopéridol et le pimozide.

IL existe plusieurs mécanismes qui interviennent dans la prise de poids comme la diminution des dépenses énergétiques, la sédentarité mais le principale mécanisme semble être une

stimulation de l'appétit par blocage des récepteurs histaminiques H₁. Ce blocage serait en lien avec l'affinité de certains antipsychotiques pour ces récepteurs H₁.

Aussi, l'action antagoniste des antipsychotiques sur les récepteurs sérotoninergiques anorexigènes 5HT_{2A} et 5HT_{2c} peut être à l'origine d'une augmentation de la faim et d'une obésité, en augmentant la prise de la nourriture.[251, 259, 260]

L'olanzapine et la clozapine sont les deux antipsychotiques atypiques induisant la prise de poids la plus importante par une forte affinité aux deux types de récepteurs ;sérotoninergiques et histaminiques, ce qui explique le gain de poids le plus marqué en comparant avec les autres antipsychotiques tels que la chlorpromazine qui possède une forte affinité pour les récepteurs H₁ mais peu d'affinité pour les récepteurs 5HT_{2C}. [260]

D'autres systèmes peuvent être impliqués notamment le système adrénérgique par leurs récepteurs adrénérgiques alpha-1 responsable d'une diminution de la production de chaleur et diminution de la lipolyse. Cependant, cet effet serait minime en comparant avec d'autres récepteurs. De plus, le blocage des récepteurs dopaminergiques D₁ va favoriser l'hyperphagie.[251]

Il existe également d'autres études suggérant la relation entre la prise de poids induite par les antipsychotiques et certains adipokines comme la leptine et TNF- α .

❖ la leptine :

La leptine qui est une hormone protéique produite par les cellules blanches adipeuses est aussi amenée dans la prise pondérale, elle transmette au système nerveux central des informations sur le stockage énergétique et semble organiser le fonctionnement des systèmes orexigènes et anorexigènes. Le rôle de la leptine dans l'altération de la régulation de l'appétit chez les patients psychiatriques traités est étudié par plusieurs auteurs notamment Kraus et al[261]qui ont proposé que certains antipsychotiques comme l'olanzapine et la clozapine pouvaient avoir une action en diminuant la sensibilité à la leptine, L'effet en serait un appétit augmenté et par conséquent une prise de poids.[260, 262]

❖ TNF- α :

Le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) est une cytokine exprimée par les adipocytes chez les sujets obèses, dont un taux élevé induit une hyperinsulinémie, une résistance à

l'insuline, et une hypertriglycéridémie. L'activation du système TNF pourrait être spécifique des psychotropes qui induisent une prise pondérale (clozapine, olanzapine).[263-265]

II.2 Perturbations du métabolisme glucidique et diabète :

Les neuroleptiques, que ce soient typiques ou atypiques, induisent des effets indésirables de type altération du métabolisme glucidique qui comprend l'insulinorésistance, l'intolérance au glucose voire le diabète. Ainsi, l'étude de Cavazzoni et al [266] constate une augmentation du risque de développer un diabète chez les patients traités par les antipsychotiques.

Les effets diabétogènes des antipsychotiques impliquent, à des degrés variables, des troubles glycémiques mais l'association semble plus particulièrement marquée pour les antipsychotiques de seconde génération. D'ailleurs, une étude récente, réalisée par Smith et al, montre un risque relatif de développer un diabète de 1,32 (95% ; [1,15–1,5]) avec les antipsychotiques de nouvelle génération évalués (clozapine, olanzapine, quétiapine et rispéridone) par rapport aux antipsychotiques de première génération.[267]

Ainsi, les études classiques sur la relation entre les antipsychotiques conventionnels et les troubles de la régulation du glucose présentent des limites et sont peu nombreuses par rapport aux antipsychotiques atypiques.[268]

L'apparition de diabète associée à la prise d'antipsychotiques est un processus complexe regroupant à priori au moins deux sous populations. Un premier sous-groupe concerne des patients avec une apparition rapide du diabète après initiation, indépendamment du gain pondéral qui peut dans certains cas engager le pronostic vital. Ces patients sont souvent plus jeunes et ne présentent pas de surpoids. Ainsi, une étude de cross-over a été réalisée chez 12 volontaires sains recevant un traitement croisé (le placebo ou l'olanzapine) pendant 3 jours [269]. Après ce délai, l'olanzapine était responsable d'une détérioration très nette de la tolérance au glucose après administration d'une charge glucosée par voie orale avec une indifférence en termes de poids. Aussi, il a été observé une absence d'élévation significative de l'insulinémie, suggérant qu'il n'existait pas une réponse insulinique compensatoire suffisante à court terme chez ces individus.

Une autre étude a été menée pendant 9 jours, confirme cet effet métabolique aigu en dehors d'une prise pondérale [270]. De plus, La réalisation, par la suite, d'un clamp euglycémique hyperinsulinémique, a montré que l'olanzapine était capable de provoquer de

façon aiguë une insulino- résistance hépatique marquée avec une réduction de façon très rapide la sensibilité à l'insuline, notamment en passant par des mécanismes centraux.

Aussi, l'aripiprazole, avec ses effets globalement neutres sur le poids des patients adultes, était également capable d'induire cette résistance à l'insuline, ce type de résultats souligne que les effets des antipsychotiques sur le métabolisme glucidique peuvent survenir de façon indépendante d'une prise de poids.[241, 252]

L'hypothèse la plus acceptée suggère qu'un blocage de récepteurs des neuromédiateurs, en particulier l'acétylcholine, la sérotonine et la dopamine avec selon les situations, un effet délétère sur la sécrétion d'insuline et/ou la sensibilité à l'insuline .Certains auteurs ont émis l'hypothèse que les antipsychotiques impliquent une inhibition des transporteurs du glucose situés dans le tissu périphérique avec une diminution de la sensibilité à l'insuline ; D'autres supposent qu'ils agissent sur la sécrétion d'insuline par une réponse des cellules pancréatiques.[252, 260]

Le deuxième sous-groupe, majoritaire, a un son d'apparition plus lent, ce qui est lié à la prise de poids excessive, source d'une résistance à l'insuline, par la suite et en cas d'adaptation insuffisante de la cellule β , elle pourra conduire au diabète.

Newcomer et Col[271], ont montré, dans des études rétrospectives ,que la plupart des troubles métaboliques observés au cours du traitement par antipsychotiques atypiques, dépendent du gain pondéral.

Les mécanismes induisant les troubles métaboliques sont connus, ils comprennent la prise de poids et l'obésité viscérale en partie qui peut diminuer la sensibilité musculaire à l'insuline et contribuer ainsi à une hyperglycémie.[272, 273]

Aussi, une interférence type relation structure-activité de certains antipsychotiques atypiques (clozapine et olanzapine) avec les protéines transporteuses du glucose serait une autre possibilité d'interaction directe sur la régulation du glucose.[274]

Ces modifications entraînent à leur tour une insulino- résistance qui constitue un élément essentiel dans la survenue du syndrome métabolique.

les deux grandes études multicentriques américaines (CATIE) et européenne (SOHO) a permis de noter que l'olanzapine et la clozapine présentent le risque le plus élevé et semblent

être à l'origine de troubles de la régulation du glucose plus importants que ceux induisent par les NLP classiques ou chez les patients non traités et probablement que ceux induisent par les autres antipsychotiques atypiques. Puis, la quétiapine et de la rispéridone en deuxième position avec moins de perturbations glycémiques que les autres antipsychotiques. Enfin, L'amisulpiride et l'aripiprazole qui sont associés à un risque plus faible.[244, 250, 275]

Ainsi, La deuxième phase de l'étude CATIE a montré que l'ampleur de l'hémoglobine glyquée était de l'ordre de +0,97% pour l'olanzapine, + 0,61% pour la quétiapine, +0,49% pour la rispéridone + 0,46% pour la ziprasidone.

Ces études de méta-analyses et de revues de littérature ont permis de constater que tous les antipsychotiques n'ont pas les mêmes risques. Ainsi, le risque de diabète secondaire aux antipsychotiques semble augmenter avec la dose cumulée d'antipsychotiques et la durée du traitement.[238, 244, 250]

La survenue d'une hyperglycémie ou d'un diabète après l'initiation d'un antipsychotique et sa réversibilité après un arrêt thérapeutique indique une relation cause - effet. De même, un traitement substitutif par l'aripiprazole ou la ziprasidone peut améliorer la glycémie, le poids et le statut lipidique.[62]

La plupart de ces diabètes surviennent dans les 6 mois suivant le début du traitement. Si le patient présente des anomalies glucidiques préexistantes, ce délai sera raccourci, bien que le surrisque persiste au-delà jusqu'à un an post arrêt du traitement.

Il existe des rares cas, de déséquilibre sévère, y compris d'acidocétose, qui peuvent constituer la première manifestation d'un diabète induit par les antipsychotiques.

Ces perturbations métaboliques sont à l'origine d'une pharmacorésistance augmentée aux psychotropes, de mauvaise observance thérapeutique, et de manière générale, d'un moins bon pronostic clinique pour les patients souffrant de maladie psychiatrique.

II.3 Perturbation du métabolisme des lipides:

L'utilisation des antipsychotiques favorisent la survenue des effets secondaires métaboliques, comportant l'obésité, le diabète, et la dyslipidémie. Ainsi, les perturbations du profil lipidique sont incriminées dans la majoration du risque cardiovasculaire.

Nous présentons ci-dessous les résultats de quelques études comparant la dyslipidémie des patients traités par antipsychotiques de deuxième génération par rapport, d'une part, à ceux traités par les antipsychotiques conventionnels puis entre eux-mêmes.

II.3.1 Différences entre antipsychotiques de première génération et antipsychotiques de seconde génération :

L'étude de Koro et coll [276], a démontré un risque de dyslipidémie multiplié par trois sous olanzapine comparée aux antipsychotiques de première génération (OR=3,36).

Ainsi, dans deux études, il a été retrouvé un taux important de triglycérides sérique, avec un taux comparable de cholestérol total et HDL- cholestérol et des concentrations plus basses de LDL-cholestérol sous olanzapine en comparant aux antipsychotiques typiques.[277, 278]

Quant au clozapine, les résultats des études sont contradictoires ;Plusieurs publications orientent vers un risque plus élevé de survenue d'hypertriglycéridémie avec une baisse plus importante de HDL-cholestérol mise au cours d'un traitement par clozapine qu'au cours d'un traitement par neuroleptiques classiques. En revanche, les variations des taux de LDL-cholestérol étaient comparables entre les deux groupes.[277-280]

Enfin, les taux de LDL-cholestérol étaient plus bas sous rispéridone en présence de neuroleptiques de première génération. Par ailleurs, l'ascension de la cholestérolémie totale était comparable pour les deux groupes.[277]

L'ensemble des données de la littérature ne suggérait pas de différence d'effet sur le métabolisme lipidique entre antipsychotiques typique et atypique.

Cependant, l'augmentation des triglycérides étaient significativement plus fréquente chez les patients sous antipsychotiques de seconde génération.[281]

II.3.2 Différence entre antipsychotiques de deuxième génération :

II.3.2.A Rispéridone :

D'après presque toutes les études, la rispéridone semblerait provoquer de troubles lipidiques intermédiaires et de moindre importance qu'avec la clozapine ou l'olanzapine.[271, 278]

II.3.2.B Olanzapine:

L'étude de Koro et coil a constaté qu'en présence d'un placebo, l'olanzapine multipliait par cinq le risque d'une dyslipidémie.[271] En outre, dans l'étude de Catie [139] et Raise [282] ont démontré que l'olanzapine était associée à un plus grand risque de dyslipidémie en comparaison avec les antipsychotiques atypiques avec un taux de triglycérides significativement élevé.

Cependant, il n'existerait pas de relation entre la posologie d'olanzapine et le taux de triglycérides.[283]

En effet, ce taux se normaliserait en quelques semaines après interruption du neuroleptique.[284, 285] Aussi, aucun lien n'a été retrouvé entre la prise de poids et la concentration de triglycérides sériques.[270, 286]

II.3.2.C Clozapine :

La clozapine provoque des anomalies lipidiques avec une incidence qui varie de 5 à 55 %.[277, 287, 288] . D'après les données disponibles pour la clozapine, il n'a pas été retrouvé d'association entre la posologie de la clozapine et le taux de triglycérides sériques qui se normaliserait après interruption de cette molécule.[283, 289]

En ce qui concerne le taux de cholestérol, les résultats des études sont contradictoires.[277, 287]

En résumé, comme pour l'olanzapine, la clozapine a été mise en cause dans la survenue de troubles lipidiques, notamment d'hypertriglycéridémie et, à moindre degré, d'hypercholestérolémie.

Les données disponibles pour l'amisulpiride, l'aripiprazole et la ziprasidone suggèrent un effet neutre sur le profil lipidique. En effet, en cas de perturbations lipidiques sous antipsychotiques, l'aripiprazole et la ziprasidone favorisent un retour à la normale des taux lipidiques.[290-294]

L'hypertriglycéridémie et la baisse du HDL-cholestérol seraient les modifications les plus précoces et les plus importantes liées à la prise d'antipsychotiques.[251]

Cependant, une étude, menée Fleischhacker et al (93), ne retrouve pas de modification de la prévalence de l'hypertriglycéridémie ni d'anomalie du HDL-cholestérol chez des patients en

premier épisode psychotique traités par des antipsychotiques de première et deuxième génération durant un an.[295]

La prise de poids lors d'un traitement par antipsychotique interviendrait dans le métabolisme des lipides et ceci par deux types de mécanisme: d'un côté, par un effet direct sur le métabolisme lipidique, d'un autre côté, par un effet indirect en augmentant l'insulino-résistance, anomalie qui joue un rôle important dans les troubles lipidiques associés au syndrome métabolique (TG élevés, cholestérol HDL bas).

Cependant, ce gain pondéral n'explique pas entièrement les perturbations lipidiques observées avec les antipsychotiques atypiques ; notamment la clozapine et l'olanzapine. Ainsi, une étude transversale incluait 242 sujets souffrant de troubles mentaux ; 80 patients étaient traités par olanzapine, 80 par clozapine, 80 sous autres antipsychotiques et 82 sans traitements trouve que, malgré des IMC similaires, seuls les patients sous olanzapine et clozapine avaient des prévalences de dyslipidémie significativement supérieures aux sujets sans traitement et aux patients sous autres antipsychotiques.[296]

Ces données suggéreraient que l'olanzapine et la clozapine pourraient entraîner une altération précoce du profil lipidique et indépendante d'une prise de poids associée et ceci pourrait être expliquée par l'action des antipsychotiques atypiques sur l'insuline dont l'effet lipolytique sur les adipocytes serait diminué ou altéré qualitativement.[257, 297]

II.4 Les recommandations

Le traitement antipsychotique est associé à des effets secondaires métaboliques qui comprennent à des degrés variables, le gain de poids, la dyslipidémie et le diabète de type 2 avec un risque élevé de mortalité cardiovasculaire. A cet égard, il est nécessaire d'informer le patient ainsi que son entourage familial des effets indésirables possibles avant de débiter tout traitement antipsychotique pour augmenter l'observance thérapeutique.

Une meilleure prise en charge des patients sous antipsychotiques nécessite un control régulier de certain paramètres comme le poids initial du patient, la mesure de son tour de taille, qui s'avère un meilleur indicateur clinique que le BMI, son origine ethnique, les antécédents familiaux de maladies métaboliques et l'éventuelle association d'autres médicaments psychotropes. Il est également indispensable de pratiquer un bilan

préthérapeutique comprenant : glycémie à jeun, HbA1C, bilan lipidique complet à jeun (cholestérolémie totale, HDL, LDL, triglycéridémie) et tension artérielle [298].

Des contrôles plus fréquents que ceux mentionnés dans le tableau peuvent être envisagés en cas de facteurs de risques initiaux ou d'augmentation du poids et/ou du tour de taille (c'est-à-dire en cas d'obésité, d'hyperglycémie, d'hyperlipidémie, etc.).

En cas des troubles métaboliques, la prescription de molécules de la famille des dibenzodiazépines telles que l'olanzapine ou la clozapine est à éviter. Les molécules à privilégier sont d'abord l'aripiprazole, puis la rispéridone et la quétiapine. Ainsi, les traitements hypoglycémiants et hypolipémiants sont envisagés après la réduction de la posologie et du changement de traitement pour diminuer la sévérité des effets indésirables.[299]

Partie pratique

I. But de l'étude :

➤ Comparer la fréquence d'apparition des perturbations métaboliques liée à la prise des antipsychotiques de première ou de deuxième génération par une mesure de tour de taille, de la pression artérielle et une surveillance des bilans biochimiques.

II. L'objectif principal :

L'objectif principal est de comparer la fréquence de survenue du syndrome métabolique associée à la prise des antipsychotiques atypiques versus classiques chez les patients suivis au niveau du service de psychiatrie CHU Tlemcen.

III. Objectifs secondaires :

- Identifier le médicament le plus incriminé dans la survenue des troubles métaboliques dans la classe des antipsychotiques atypiques.
- Identifier le médicament le plus incriminé dans la survenue des troubles métaboliques dans la classe des antipsychotiques conventionnels.
- Comparer la fréquence d'apparition des perturbations du bilan biochimique, de tour de taille et de la pression artérielle sans altérations métaboliques.

IV. Populations et méthodes :

IV.1 Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale et observationnelle visant à comparer deux groupes de patients dont les sujets du premier groupe traités par des antipsychotiques classiques en monothérapie versus un deuxième groupe sous antipsychotiques atypiques en monothérapie.

Elle a été menée durant une période de trois mois, allant du mois de décembre au mois de mars de l'année 2021, au niveau du service de psychiatrie CHU Tlemcen qui est un service d'urgence composé de deux parties :

- Côté homme constitué de 6 lits et 1 isolement et côté femme constitué de 15 lits et 1 seul isolement. La capacité totale du service étant de 21 lits et 2 isolements.

IV.2 Population d'étude :

119 patients suivis au niveau du service de psychiatrie - CHU Tlemcen, présentant des affections psychiatriques et traités par un antipsychotique de première ou de seconde génération pendant au minimum trois mois. Deux groupes de sujets ont été comparés : 76 patients sous antipsychotiques atypiques et 43 sous antipsychotiques classiques.

IV.2.1 Les critères d'inclusion :

- Patient présentant des troubles psychiatriques suivi au service de psychiatrie -CHU Tlemcen.
- Mis sous antipsychotiques en monothérapie depuis au moins trois mois.
- Agé de 18 à 65 ans.
- Résidant dans la wilaya de Tlemcen.

IV.2.2 Les critères de non inclusion:

- Patient suivi au niveau du service de psychiatrie-CHU Tlemcen et traité par autres classe des psychotropes (thymorégulateurs, anxiolytiques, antidépresseurs).
- Mis sous antipsychotiques en bi / polythérapie.
- Sujets âgés de moins 18 ans ou de plus de 65 ans.
- Non résidant dans la wilaya de Tlemcen.
- Patient présentant des troubles psychiatriques qui bénéficie, en plus du traitement antipsychotique, d'un:
 - Traitement spécifique des troubles lipidiques;
 - Traitement antihypertenseur;
 - Traitement antidiabétique;
 - Traitement connu comme pouvant contribuer au développement des perturbations métaboliques: Les antidépresseurs tricycliques (essentiellement l'amitriptyline), ainsi que ceux de nouvelle génération (essentiellement la paroxétine et la mirtazapine) et le stabilisateur de l'humeur tel que l'acide valproïque.

IV.2.3 Recueil de données:

L'étude a été effectuée, chez tout patient sous antipsychotiques atypiques ou classiques en monothérapie suivi au niveau du service de psychiatrie CHU Tlemcen, comme suit :

- ✓ Une fois le diagnostic des troubles mentaux est posé par le psychiatre chez ces patients lors des consultations au sein du service de psychiatrie, nous proposons aux malades eux-mêmes ou aux leurs familles ce travail de recherche. En leurs révélant le protocole d'étude. Un consentement éclairé des patients ou de leurs familles était suffisant pour inclure les patients dans l'étude.
- ✓ Pour chaque patient, nous avons créé le questionnaire de notre étude, qui comprend :
 - Des données d'ordre sociodémographiques:
 - Age.
 - Sexe.

- Etat civil.
- Nombre d'enfants.
- Activité professionnelle.
- Niveau d'instruction.

➤ Des données d'ordre clinique:

- Antécédents personnels (médicaux et chirurgicaux).
- Antécédents familiaux de maladies métaboliques: diabète, HTA, hypercholestérolémie et obésité.
- Les habitudes toxiques.
- La cause d'hospitalisation.
- Traitement antipsychotique actuel et les médicaments non antipsychotiques associés.
- La durée d'utilisation de traitement antipsychotique.

Puis, pour chaque patient inclus, un examen physique comprenant une prise de tension artérielle et une mesure du périmètre abdominal a été réalisé.

Le périmètre abdominal est obtenu en mesurant en expiration douce chez le sujet debout le tour de taille à mi-hauteur entre le rebord costal inférieur de la dernière côte flottante et la partie supérieure de la crête iliaque.

Enfin, un bilan biologique a été demandé. Il comprenait un dosage à jeun:

- De la glycémie.
- Des triglycérides.
- Du cholestérol des HDL.

Les dosages ont été réalisés au niveau du laboratoire central du CHU Tlemcen.

IV.2.4 Facteurs étudié :

Le lien entre la prise des antipsychotiques conventionnels ou atypiques et la survenue du syndrome métabolique.

IV.2.5 Critères de jugement :

Ce sont les critères de définition d'anomalie métabolique selon l'IDF:

- Le premier critère **obligatoire** : Tour de taille (homme ≥ 94 cm ; femme ≥ 80 cm);
- Plus au moins deux des caractères suivants sont présents:
 - Élévation de la pression artérielle $\geq 130/85$ mmHg;
 - Élévation de la glycémie à jeun > 1 g/l;
 - Élévation des triglycérides $> 1,50$ g/l;
 - Diminution du cholestérol HDL : homme $< 0,40$ g/l; femme $< 0,50$

IV.3 Analyse statistique:

L'analyse statistique des données recueillies a été effectuée avec le logiciel SPSS version 26 et Excel 2010.

Les résultats sont exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne \pm écart-type de la moyenne pour les variables quantitatives.

Les comparaisons des pourcentages sont basées sur des statistiques univariées et faites deux à deux par le test de Khi 2 de Pearson. On a considéré une différence statistiquement significative lorsque le degré de signification $p < 0.05$. L'analyse de variance (Anova) a été utilisée pour la comparaison des moyennes.

IV.4 Les limites de l'étude :

- Manque de données antérieures sur le statut du syndrome métabolique chez les patients avant le traitement et son déroulement pendant le traitement.
- Difficultés d'avoir des réponses honnêtes dans les questionnaires présentés aux patients compte tenu de certains tabous dans notre société.
- Les effets secondaires métaboliques des antipsychotiques d'ancienne génération surtout sont limités ou sous-signalés dans les revues de la littérature, ce qui rend la

collecte des données statistique et épidémiologique plus délicat, affectant la comparaison avec notre étude.

- Rupture du réactif (dextran sulfate) nécessaire pour le dosage du HDL au niveau du laboratoire centrale.
- Rupture temporaire des tubes héparines lithium pour le prélèvement.
- Les conséquences de l'épidémie de SARS-COV2 sur le déroulement de cette étude.

V. Résultats :

V.1 Présentation des deux populations:

Pour décrire les résultats de notre étude, nous avons classé les variables étudiées en deux catégories : variables qualitatives et variables quantitatives. Les résultats obtenus sont représentés dans les tableaux ci-dessous:

V.1.1 Tableau quantitatif : (voir annexe13)

V.2 Caractérisations sociodémographiques :

V.2.1 Répartition de la population selon le sexe :

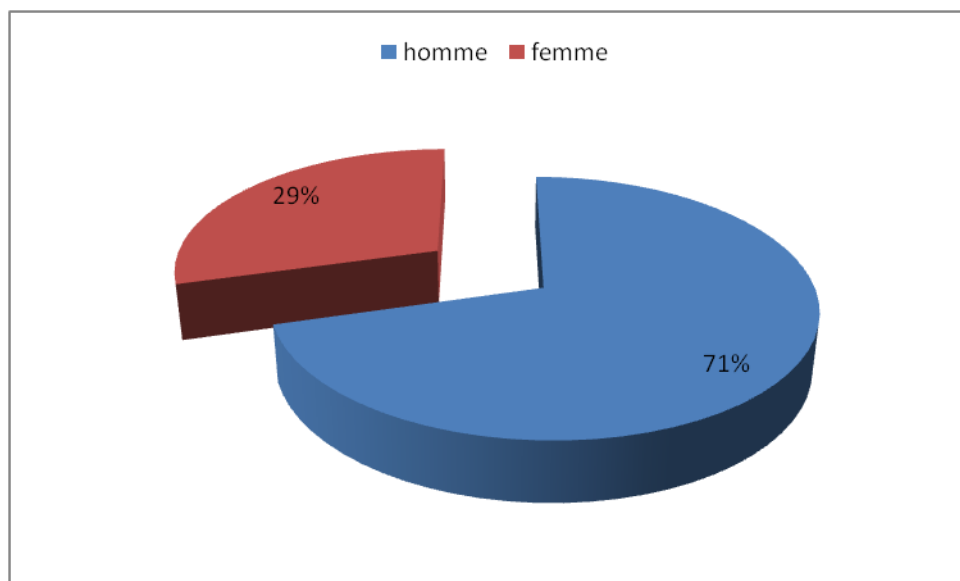


Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe.

Il existe une prédominance de sexe masculin (71%) avec un sexe ratio qui est égale à 2,4.

V.2.2 Répartition des patients selon la tranche d'âge :

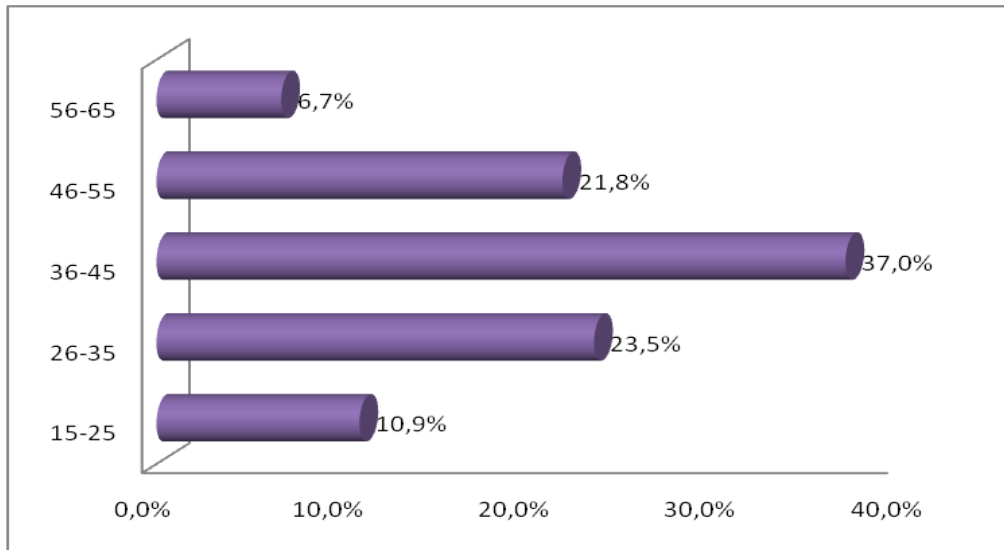


Figure 13 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

La moyenne d'âge est de 39,61 avec un écart type de 10,612 et la tranche la plus représentée est de 36 à 45 ans (37%).

V.2.3 Répartition des patients selon le sexe et la tranche d'âge :

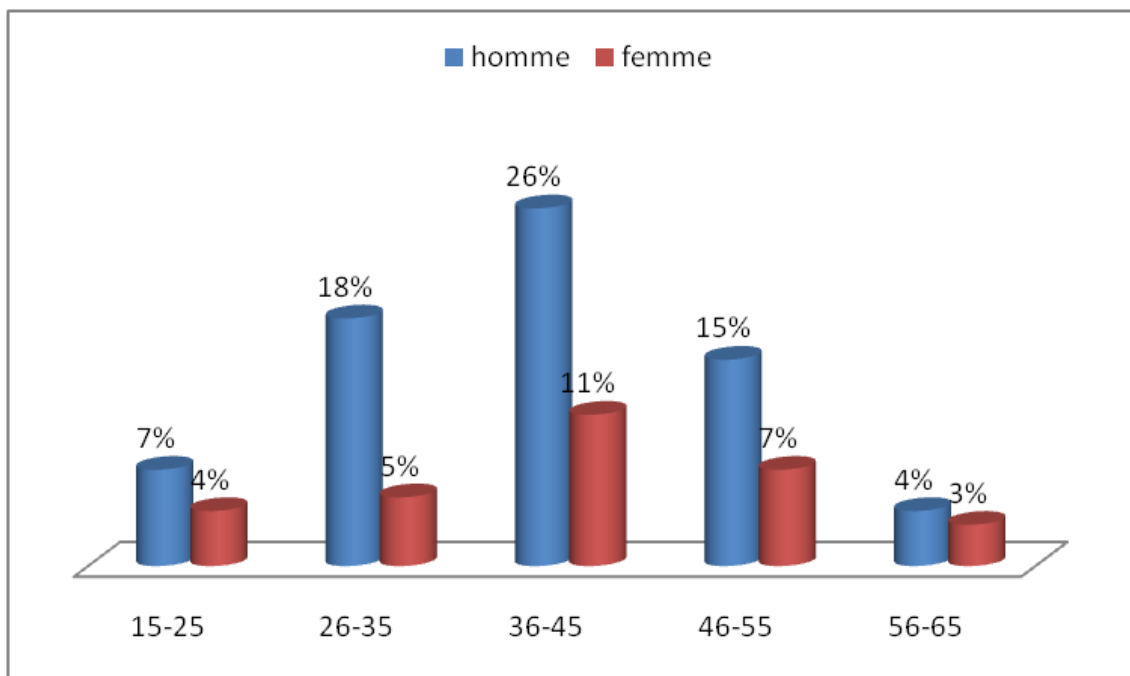


Figure 14: Répartition des patients selon le sexe et la tranche d'âge.

On note une prédominance de la tranche d'âge de 36 à 45 ans chez les hommes et les femmes.

V.2.4 Répartition des patients selon la situation familiale :

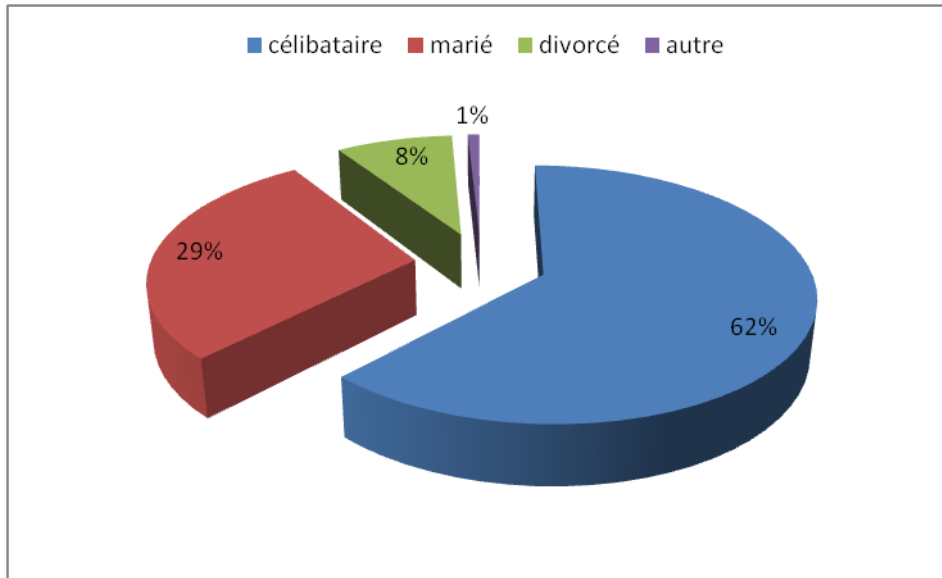


Figure 15: Répartition des patients selon la situation familiale.

Dans notre étude, la majorité des patients sont célibataires avec un pourcentage de 62% ; 29% sont mariés, 8% sont divorcés, et les autres sont représentés par 1% seulement.

V.2.5 Répartition de la population selon le niveau d'instruction:

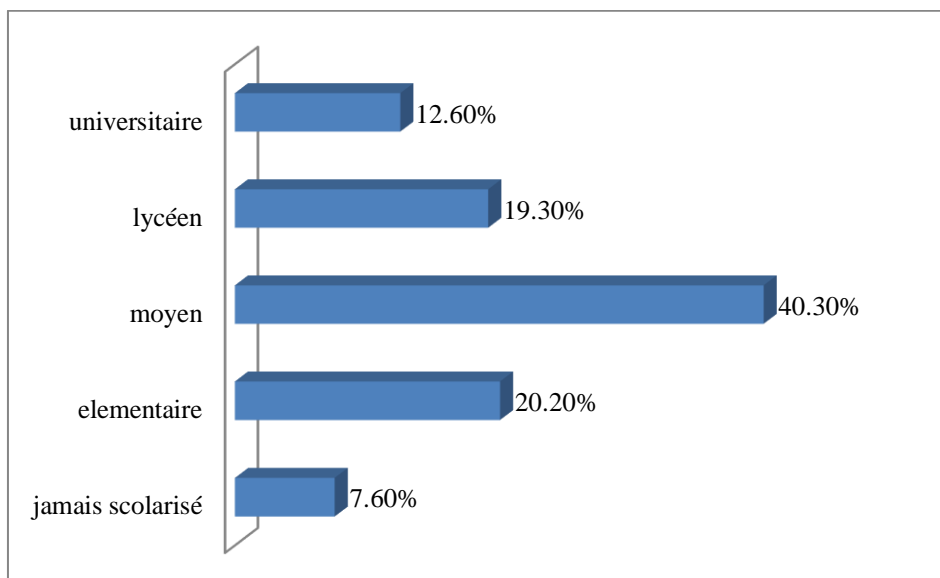


Figure 16 : Répartition de la population selon le niveau d'instruction.

En tenant compte du niveau d'étude, 40,3% des sujets ont le niveau d'étude moyen, 20,2% des patients ont le niveau élémentaire, 19,3% des sujets ont le niveau secondaire, 12,6% des patients ont le niveau universitaire et le reste n'ont jamais été scolarisés.

V.2.6 Répartition des patients selon la profession :

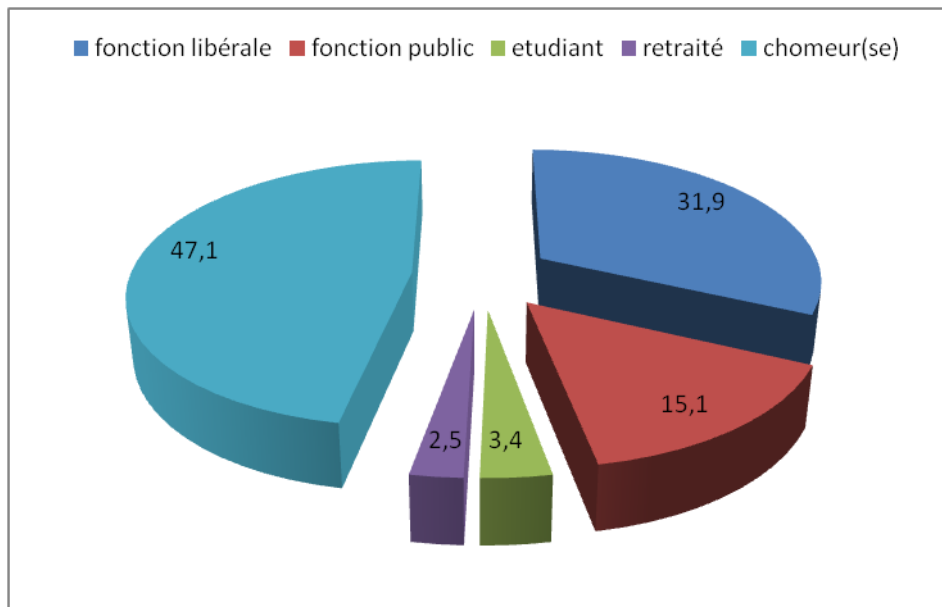


Figure 17: Répartition des patients selon la profession.

Selon la profession des sujets, presque la moitié des sujets (47,1%) sont au chômage à cause de leurs maladies psychiatriques et l'autre moitié est divisée en quatre groupes dont la majeure partie (31,9%) concerne la fonction libérale, 15,1% des sujets suivant le groupe à fonction public, 3,4% concerne les retraites et les reste (2,5%) sont des étudiants.

V.2.7 Selon les habitudes toxiques de la population :

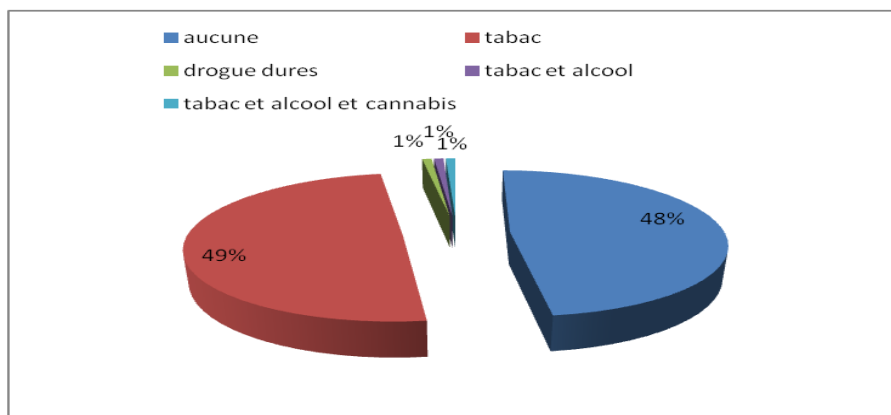


Figure 18 : Répartition des patients selon les habitudes toxiques.

Dans cette population d'étude, la moitié des patients consomme le tabac (49%) alors que la seconde moitié ne présente aucune habitude toxique (48%). Les autres catégories sont minoritaires.

V.3 Caractérisation clinique et thérapeutique de la population d'étude :

V.3.1 Répartition des patients selon le diagnostic médical :

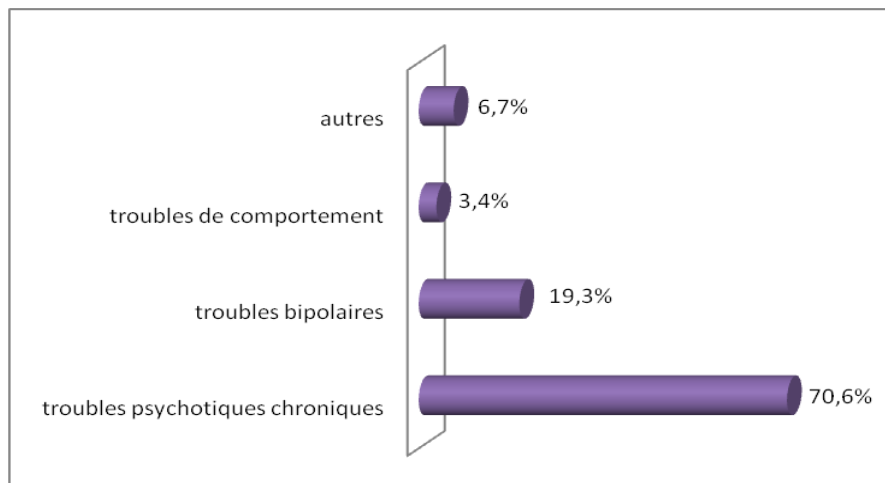


Figure 19 : Répartition des patients selon le diagnostic médical.

Dans notre population, 70,6% des patients souffrent de troubles psychiatriques chroniques, 19,3% sont bipolaires et 3,4% des sujets ont des troubles de comportement.

V.3.2 Répartition selon les antécédents personnels :

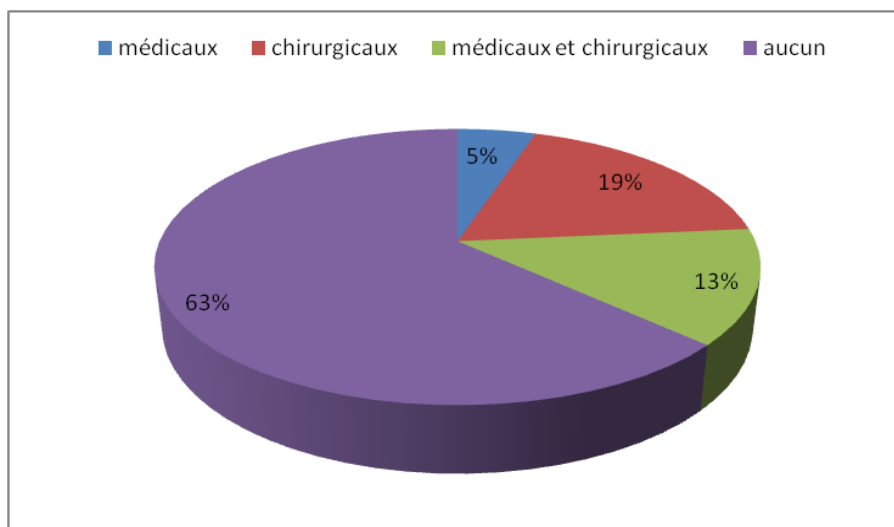


Figure 20 : Répartition des patients selon les antécédents personnels.

La plupart des patients ne présentent aucun antécédent personnel (63%), 19% des patients ont des antécédents personnels chirurgicaux, 5% des sujets ont des antécédents personnels médicaux et le reste de la population d'étude présente à la fois des antécédents médicaux et chirurgicaux.

V.3.3 Répartition des patients selon les antécédents familiaux des maladies métaboliques :

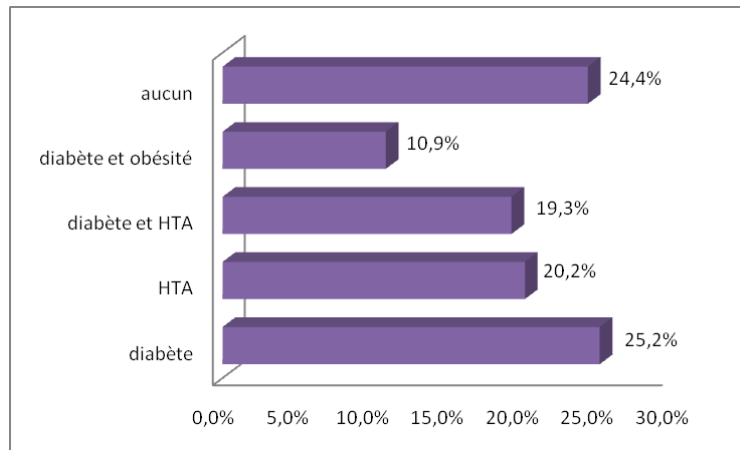


Figure 21 : Répartition des patients selon les ATCD familiaux des maladies métaboliques.

Dans notre population d'étude, la majeure partie présente des antécédents familiaux métaboliques où se prédomine le diabète avec un pourcentage de 25,2% puis l'hypertension artérielle (20,2%) suivie par l'association de diabète avec HTA (19,3%) et en dernier lieu on trouve l'association de diabète avec l'obésité (10,9%) alors que 24% des patients n'ont aucun antécédent familial des maladies métaboliques.

V.3.4 Répartition des patients selon les ATCD psychiatriques :

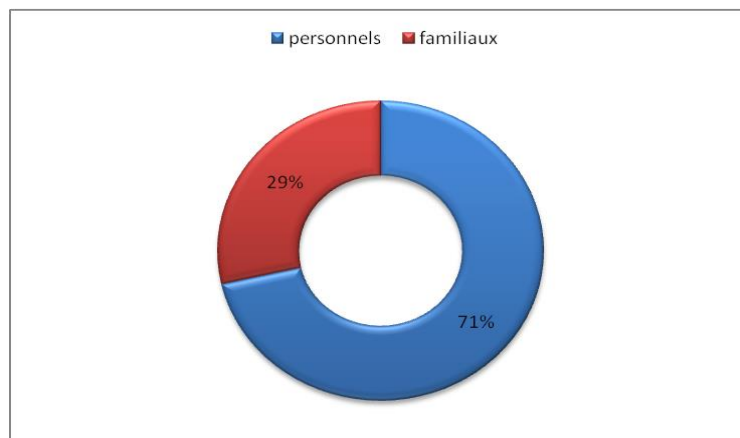


Figure 22 : Répartition des patients selon les ATCD psychiatriques.

71% des patients ont des antécédents psychiatriques personnels et le reste des sujets (29%) ont des ATCD psychiatriques familiaux.

V.3.5 Répartition des patients selon l'hospitalisation et la cause d'hospitalisation :

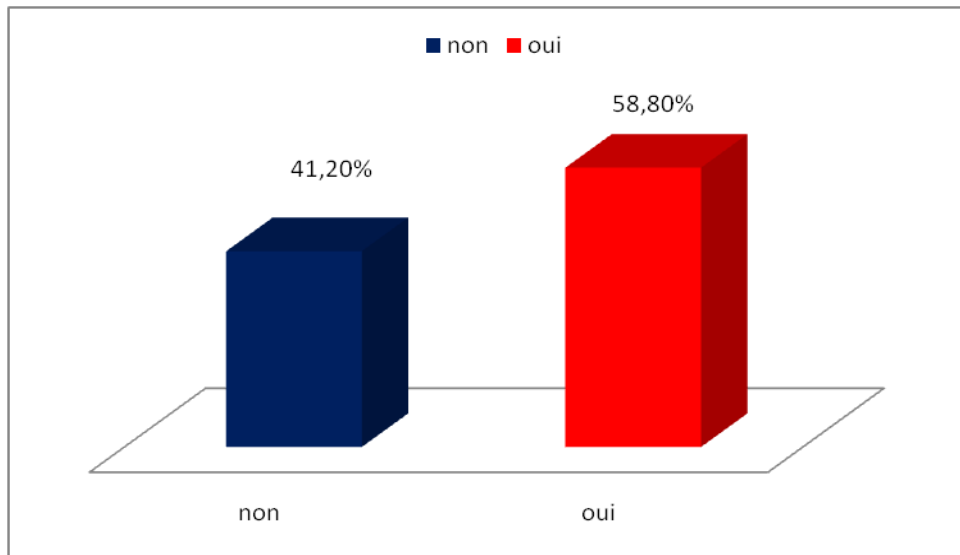


Figure 23 : Répartition des patients selon l'hospitalisation.

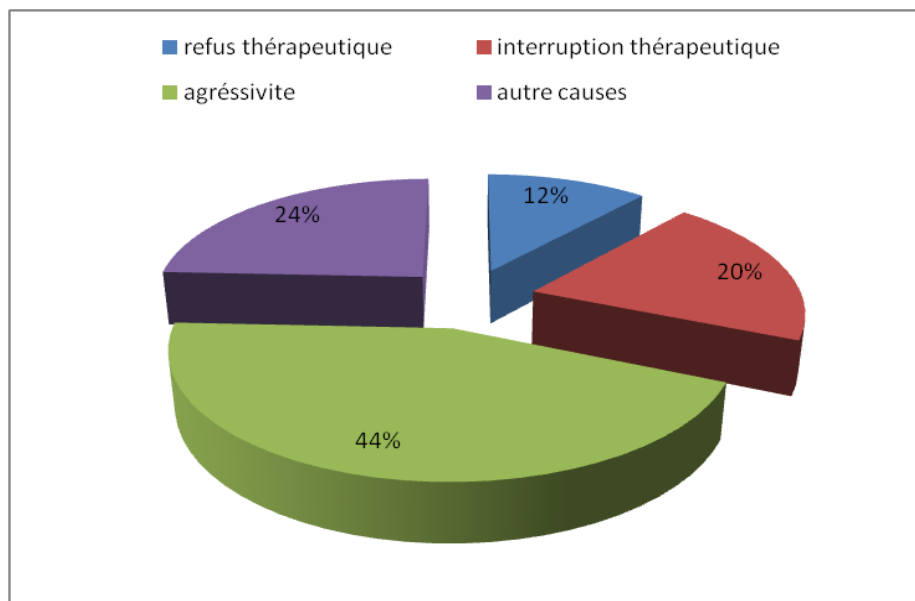


Figure 24 : répartition des patients hospitalisés selon la cause d'hospitalisation.

41,2% des patients n'ont jamais été hospitalisés. Par contre, 58,8% des sujets ont été hospitalisés au niveau du service de psychiatrie - CHU Tlemcen. Parmi ces derniers, 44% des patients ont une hétéro-agressivité, 20% ont arrêté le traitement, 12% ont refusé le traitement antipsychotique et le reste ont d'autres motifs d'hospitalisation.

V.3.6 Répartition des patients selon le traitement reçu :

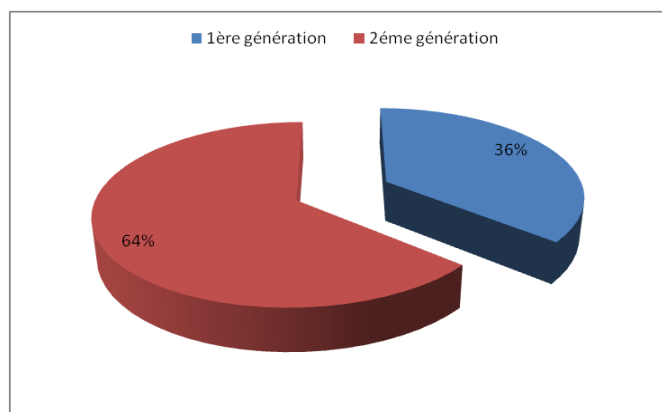


Figure 25 : Répartition des patients selon le traitement reçu.

V.3.7 Répartition des patients selon la prescription :

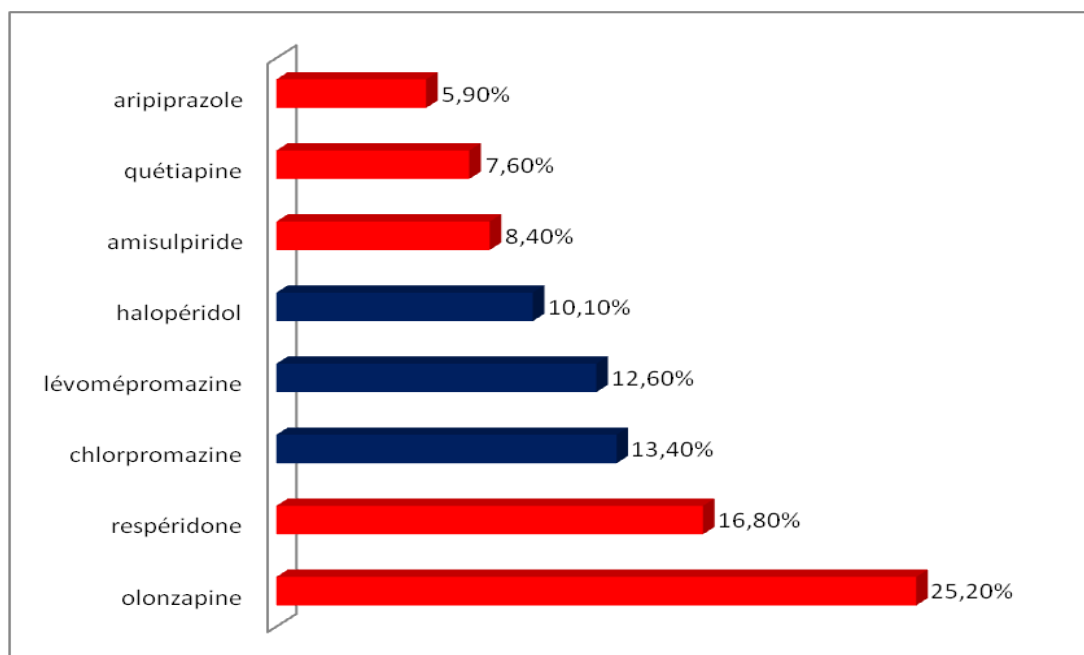


Figure 26 : Répartition des patients selon le médicament prescrit.

Parmi les 36 % des antipsychotiques classiques prescrits, 13,4 % des patients reçoivent la chlorpromazine, 12,6 % prennent la lévomépromazine et le reste reçoivent l’halopéridol. Pour les antipsychotiques de seconde génération ; En premier lieu, on note la prescription d’olanzapine (25,2%) suivie par la rispéridone (16,8 %) ensuite l’amisulpiride (8,4%), la quétiapine (7,6%) et enfin l’aripiprazole (5,9%).

V.3.8 Répartition des patients selon la durée d’utilisation de traitement antipsychotique :

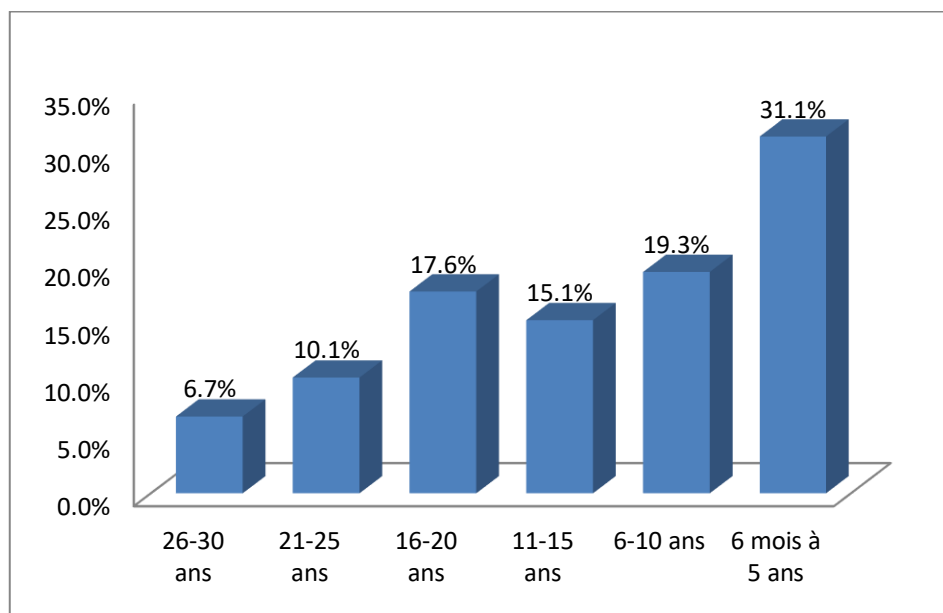


Figure 27 : Répartition des patients selon la durée d’utilisation de traitement antipsychotique.

La plupart des patients de cette étude prennent leur traitement durant une période allant de 6 mois à 5 ans (31,10%), alors que les autres sont mises sous psychothérapie à long terme (au-delà de 5 ans).

V.3.9 Répartition des patients selon les traitements non antipsychotiques associés :

V.4 Résultats des bilans biochimiques de la population :

V.4.1 Répartition des deux populations selon l’IMC :

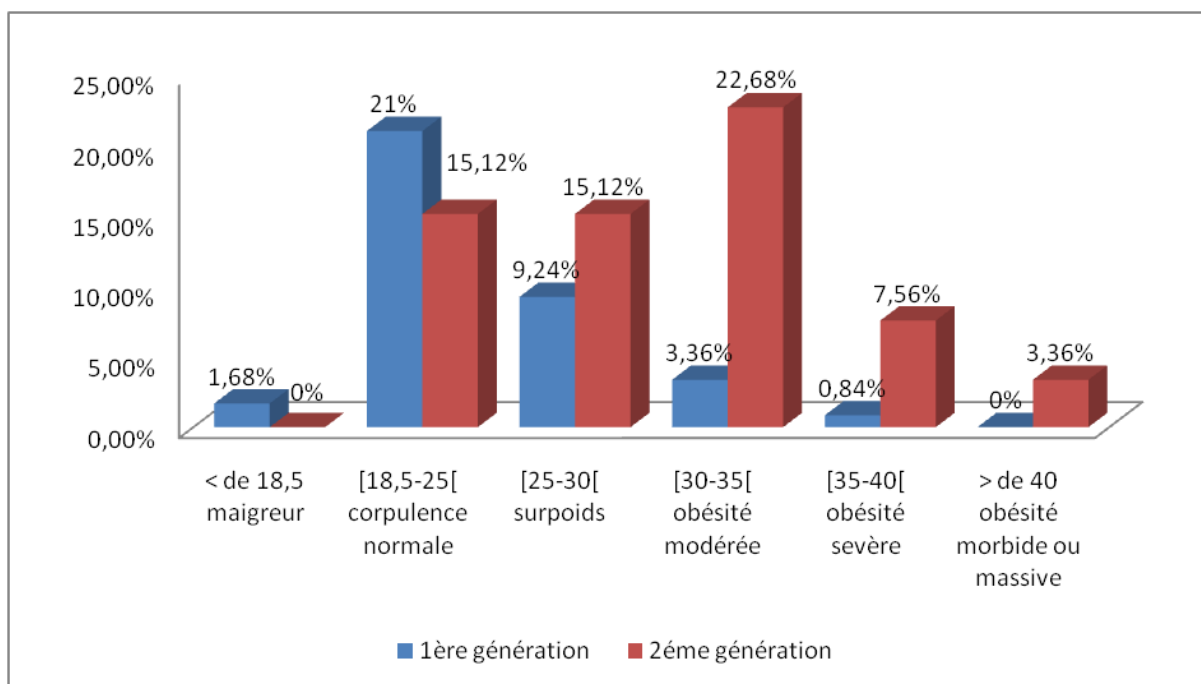


Figure 28 : Répartition des deux populations selon l'IMC.

D'après les résultats obtenus, on remarque que la majorité des sujets sous antipsychotiques atypiques ont une obésité modéré avec un IMC qui se situe entre [30-35[alors que les patients traités par les neuroleptiques classiques ont une prédominance de la corpulence normale [18 ,5-25[.

V.4.2 Les troubles métaboliques chez les deux populations :

Tableau 7: Les perturbations métaboliques sous antipsychotiques de première et de deuxième génération.

Anova

	Première génération		Deuxième génération		p
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	
Tour de taille > norme	23	19%	60	50%	0,000
Glycémie > 1g/l	20	17%	45	38%	0,004
TA > normes	8	7%	33	28%	0,019%(TAS); 0,005% (TAD)
Triglycéridémie > 1,5 g/l	4	3%	35	29%	0,002

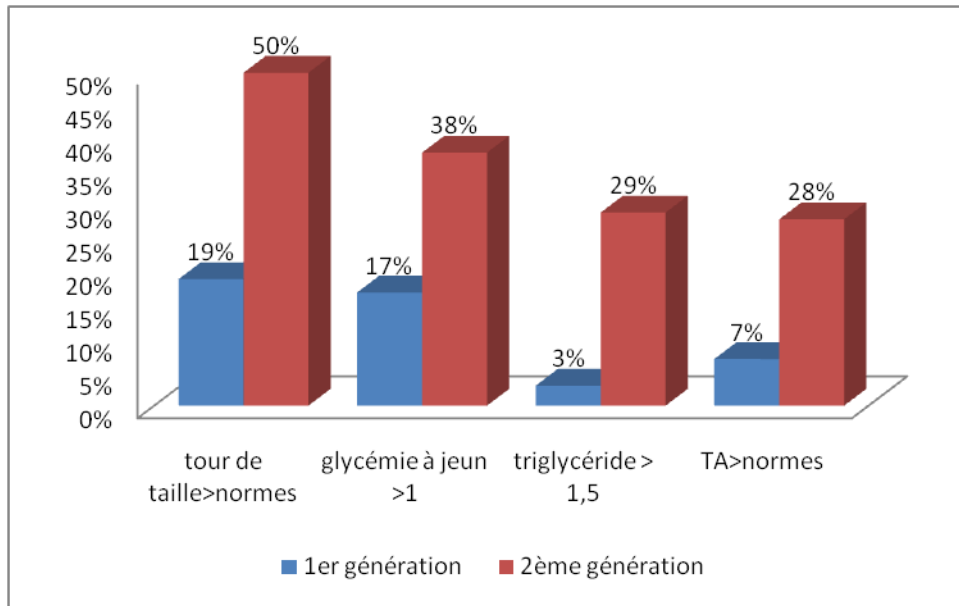


Figure 29 : Les perturbations métaboliques sous antipsychotiques de première et de deuxième génération.

Concernant les troubles métaboliques engendrés par les antipsychotiques de seconde génération, on note que :

- ✓ 50% des patients sont obèses (tour de taille : >94cm pour les hommes et >80cm pour les femmes).
- ✓ 38% ont une glycémie à jeun >1 g/l.
- ✓ 28% des chiffres tensionnels sont modérément augmentés.
- ✓ 29% ont une élévation des triglycérides.

Dans la population traitée par les neuroleptiques classiques, on note que:

- ✓ 19% des sujets avaient un tour de taille supérieur aux normes.
- ✓ 17% des valeurs de glycémie à jeun supérieures à 1 g/l.
- ✓ 3% des taux sanguins de triglycérides supérieurs aux valeurs limites.
- ✓ 7% des volontaires avaient des chiffres tensionnels supérieurs aux normes au moment de l'examen.

En comparant les antipsychotiques classiques avec les antipsychotiques atypiques, une relation est statistiquement significative entre ces derniers et l'apparition des troubles

métaboliques : glucidiques, lipidiques, prise pondérale et l'élévation des chiffres tensionnels systoliques et diastoliques (p=0,004; 0,002; 0,000; 0,019/0,005 respectivement)

V.4.3 Le médicament le plus incriminé dans les troubles métaboliques dans la classe des antipsychotiques conventionnels :

Tableau 8 : Le médicament le plus incriminé dans les troubles métaboliques dans la classe des antipsychotiques conventionnels.

Anova

	Chlorpromazine			Lévomépromazine			Halopéridol		
	Effectif	Pourcentage	P	Effectif	Pourcentage	P	Effectif	Pourcentage	P
Tour de taille > norme	25	20,93%	0,000	14	11,62%	0,063	25	20,93%	0,049
Glycémie > 1g/l	28	23,25%	0,019	11	9,30%	0,048	17	13,95%	0,042
TA > normes	6	5%	0,584 (TAS); 0,432 (TAD)	8	6,97%	0,052 (TAS); 0,118 (TAD)	8	7%	0,424 (TAS); 0,081 (TAD)
Triglycéridémie > 1,5 g/l	8	6,97%	0,023	0	0%	0,658	3	2,32%	0,061

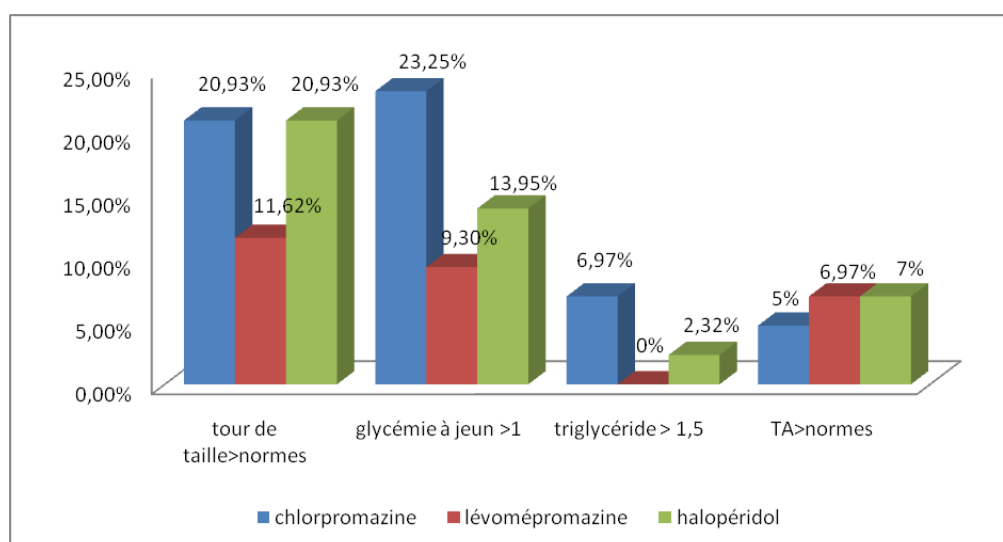


Figure 30 : Le médicament le plus incriminé dans les troubles métaboliques dans la classe des antipsychotiques conventionnels.

Parmi les antipsychotiques conventionnels, on note que la chlorpromazine entraîne des perturbations métaboliques statistiquement significatives sur le plan glucidique, lipidique, gain

pondérale et augmentation des chiffres tensionnels systoliques et diastoliques avec une p de signification qui est inférieure à 5%.

V.4.4 Le médicament le plus incriminé dans les troubles métaboliques dans la classe des antipsychotiques atypiques :

Tableau 9 : Le médicament le plus incriminé dans les troubles métaboliques dans la classe des antipsychotiques atypiques.

Anova

		Tour de taille > norme	Glycémie > 1g/l	TA > normes	TG > 1,5 g/l
Amisulpiride	Effectif	11	5	6	5
	Pourcentage	9,21	3,94%	5,26%	3,94%
	P	0,566	0,405	0,954 (TAS) ; 0,507 (TAD)	0,754
Olonzapine	Effectif	39	38	23	20
	Pourcentage	32,89%	31,57%	19,73%	17,10%
	P	0,000	0,00	0,023 (TAS) ; 0,037 (TAD)	0,043
Rispéridone	Effectif	25	13	14	16
	Pourcentage	21,05%	10,52%	11,84%	13,15%
	P	0,043	0,917	0,162 (TAS) ; 0,098 (TAD)	0,962
Aripiprazole	Effectif	6	2	1	3
	Pourcentage	5,26%	1,51%	1,31%	2,63%
	P	0,805	0,134	0,095 (TAS) ; 0,741 (TAD)	0,579
Quétiapine	Effectif	13	14	6	9
	Pourcentage	10,52%	11,84%	5,26%	7,89%
	P	0,504	0,285	0,948 (TAS) ; 0,434 (TAD)	0,002

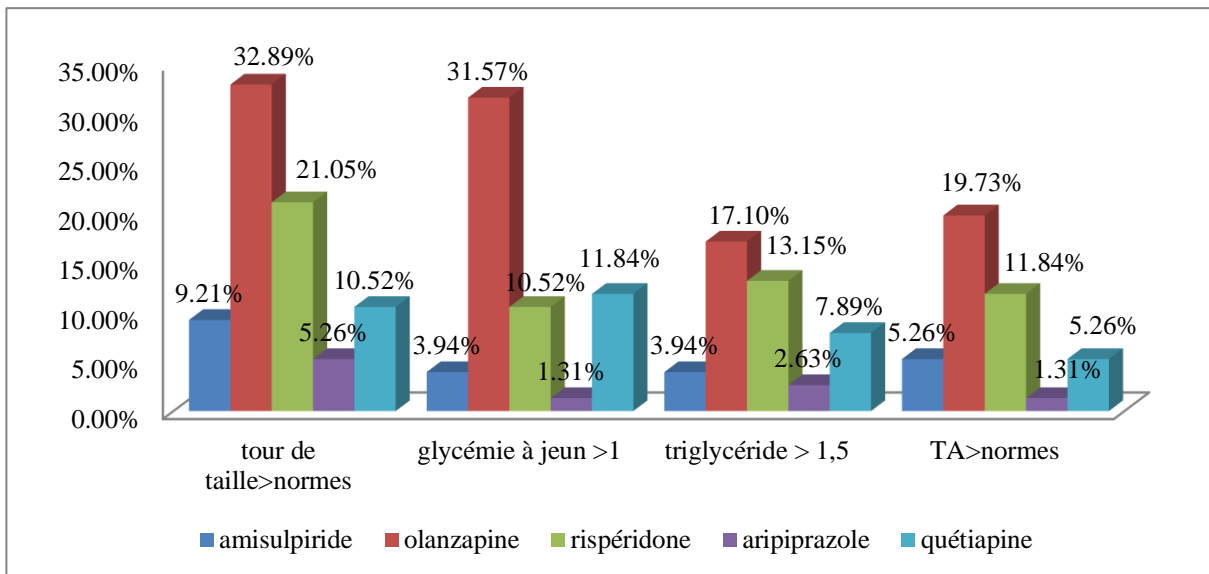


Figure 31 : Le médicament le plus incriminé dans les troubles métaboliques dans la classe des antipsychotiques atypiques.

On constate que parmi les antipsychotiques atypiques, le médicament le plus incriminé dans les perturbations métaboliques est l’olanzapine avec une différence qui est statistiquement significative ($p < 5\%$).

V.4.5 Le syndrome métabolique :

V.4.5.A Fréquence du syndrome métabolique chez les deux populations:

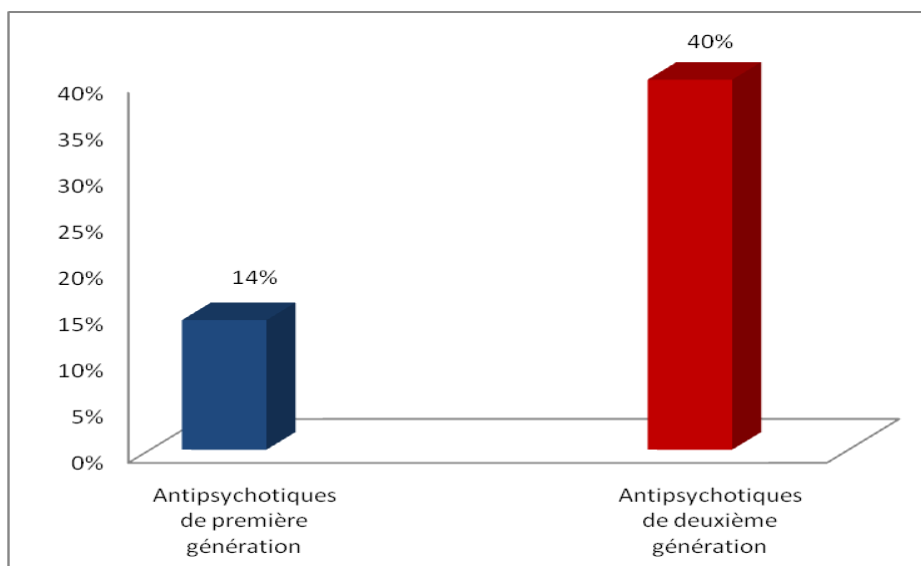


Figure 32 : Fréquence du syndrome métabolique chez les deux populations.

La fréquence du syndrome métabolique est de 40% chez les patients traitant par les antipsychotiques de deuxième génération alors qu'elle n'est que de 14% chez les sujets traitant par les antipsychotiques de première génération.

V.4.5.B Fréquence du syndrome métabolique chez les deux populations réparti selon le sexe :

Tableau 10: Fréquence du syndrome métabolique chez les deux populations réparti selon le sexe.

Tests du khi-carré

Sexe \ Syndrome Métabolique	Effectif	Pourcentage	p
homme	44	68%	0,044
femme	21	32%	
Total	65	100%	

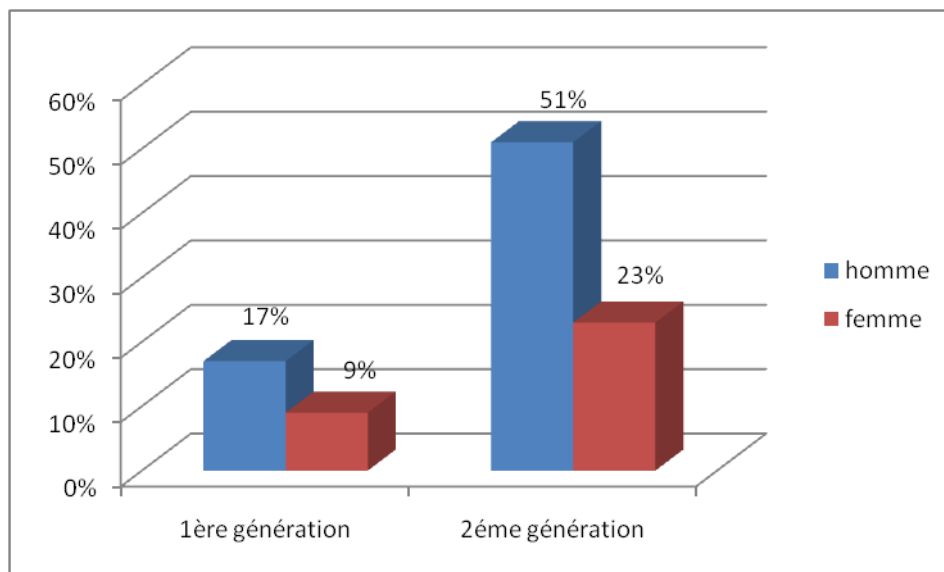


Figure 33 : Fréquence du syndrome métabolique chez les deux populations réparti selon le sexe.

On note une prédominance masculine chez les patients ayant un syndrome métabolique engendré par les antipsychotique de première et de deuxième génération. Une relation entre le sexe et l'apparition du syndrome métabolique est statistiquement significative ($p=0,044$)

V.4.5.C Répartition des patients selon l'âge chez les sujets ayant un syndrome métabolique:

Tableau 11: La répartition des patients selon l'âge chez les sujets ayant un syndrome métabolique.

Tests du khi-carré

Age	SyndromeMétabolique	Effectif	Pourcentage	p
15-25		3	4,5%	0,019
26-35		14	21%	
36-45		27	43%	
46-55		17	26%	
56-65		4	6,5%	
Total		65	100%	

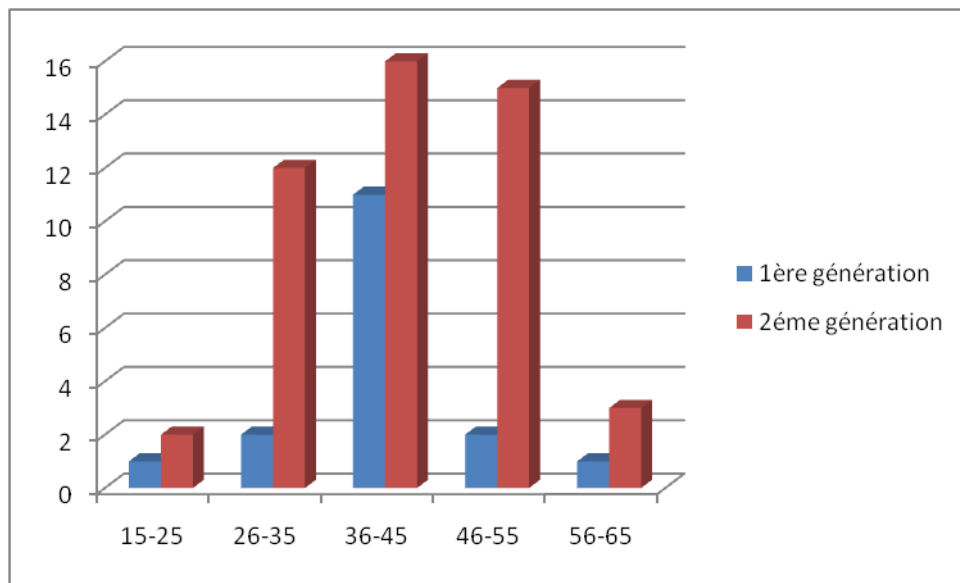


Figure 34 : La répartition des patients selon l'âge chez les sujets ayant un syndrome métabolique.

On note une prédominance de la tranche d'âge [36-45[avec une moyenne d'âge de 41,62 ±9 ,62 chez les patients ayant un syndrome métabolique et traités par les antipsychotiques atypiques et les neuroleptiques classiques. La relation entre l'âge et la survenue des troubles métaboliques est statistiquement significative (p=0,019).

V.4.5.D Les antécédents familiaux de maladie métaboliques chez les sujets ayant un syndrome métabolique:

Tableau 12 : Les antécédents familiaux de maladie métaboliques chez les sujets ayant un syndrome métabolique.

Tests du khi-carré

Syndrome Métabolique ATCD familiaux	Effectif	Pourcentage	p
Diabète	18	28%	0,016
HTA	13	21%	
Diabète et HTA	15	23%	
Diabète et Obésité	9	13%	
Aucun	10	15%	
Total	65	100%	

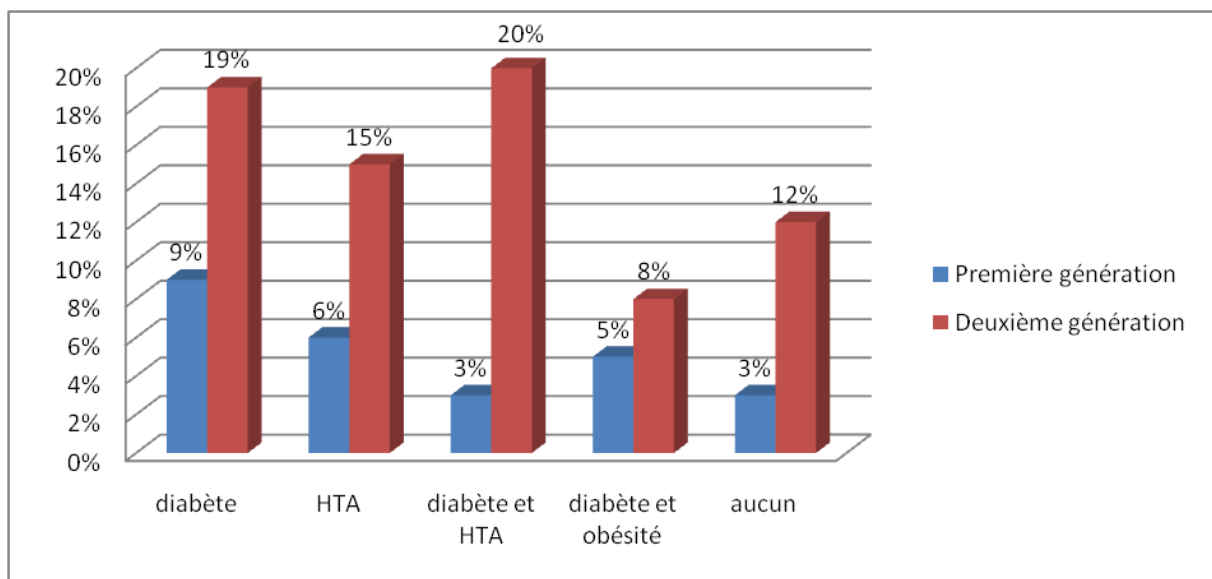


Figure 35 : Les antécédents familiaux de maladie métaboliques chez les sujets ayant un syndrome métabolique.

12% et 3% des patients souffrants des troubles métaboliques sous antipsychotiques atypiques et conventionnels respectivement ne présentent pas d'antécédents familiaux de maladies métaboliques dans cette étude.

Pour le syndrome métabolique sous antipsychotiques atypique, on note que 19% ont des antécédents de diabète seul, 20% de diabète et HTA, 15% d'hypertension artérielle et 8% ont une obésité associée à un diabète.

Concernant les antipsychotiques conventionnels responsables du syndrome métabolique, 6% ont des antécédents de diabète seul, 6% d'HTA, 3% de diabète et HTA et 5% ont un diabète avec l'obésité.

Il existe un lien statistiquement significatif qui associe les antécédents familiaux métaboliques avec l'apparition des troubles métaboliques (p=0.016)

V.4.5.E Les habitudes toxiques chez les sujets ayant un syndrome métabolique :

Tableau 13 : Les habitudes toxiques chez les sujets ayant un syndrome métabolique.

Tests du khi-carré			
Syndrome Métabolique	Effectif	Pourcentage	p
Habitude Toxique			
Tabac	31	48%	0,039
autres	34	52%	
Total	65	100%	

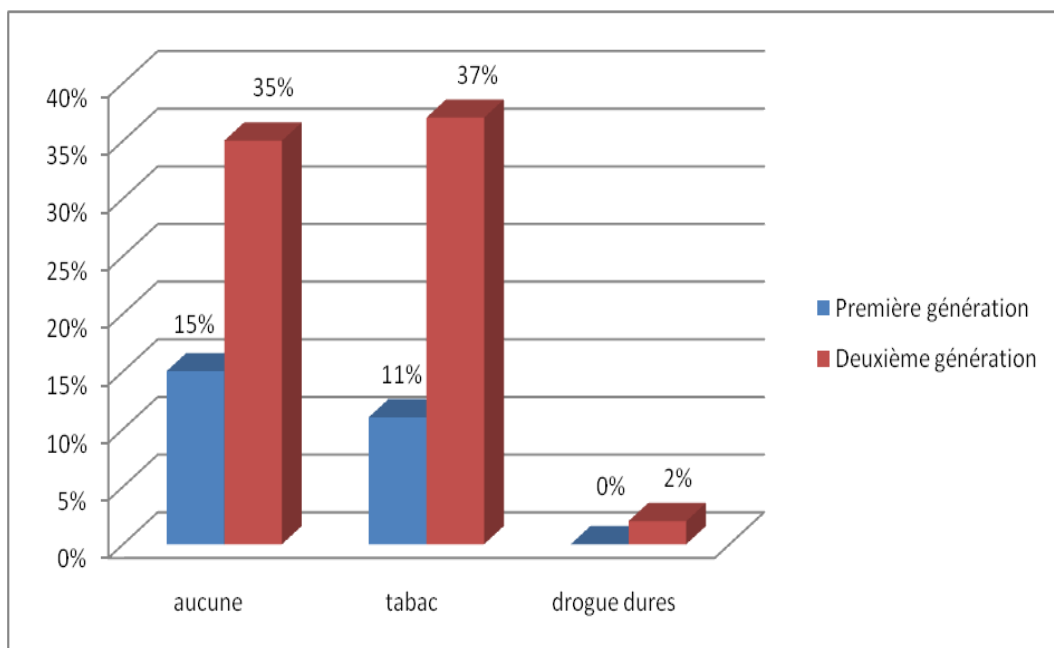


Figure 36 : Les habitudes toxiques chez les sujets ayant un syndrome métabolique.

On note que 37% et 11% des fumeurs de cette population d'étude ont un syndrome métabolique sous antipsychotiques atypiques et conventionnels respectivement alors que 45%

de non fumeurs ont un syndrome métabolique (35% sous antipsychotiques atypiques et 15% sous neuroleptiques classiques), les autres substances toxiques ont un effet moindre sur la survenue de ce syndrome pour les deux générations.

Une relation qui est statistiquement significative lie le tabac avec la survenue du syndrome métabolique ($p=0,039$)

V.4.5.F Le médicament le plus incriminé dans le syndrome métabolique dans la classe des antipsychotiques typiques :

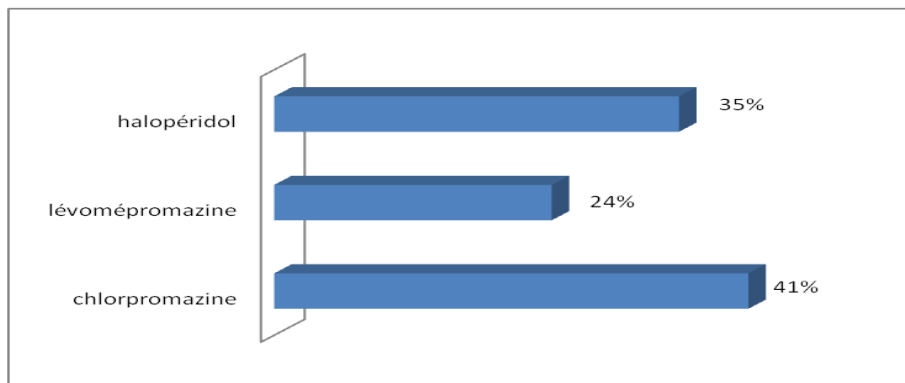


Figure 37 : Le médicament le plus incriminé dans le syndrome métabolique dans la classe des antipsychotiques typiques.

Pour cette étude, la chlorpromazine (41%) est la molécule la plus incriminée dans la survenue du syndrome métabolique sous antipsychotique de première génération suivie par l'halopéridol (35%) puis la lévomépromazine (17%).

V.4.5.G Le médicament le plus incriminé dans le syndrome métabolique dans la classe des antipsychotiques atypiques :

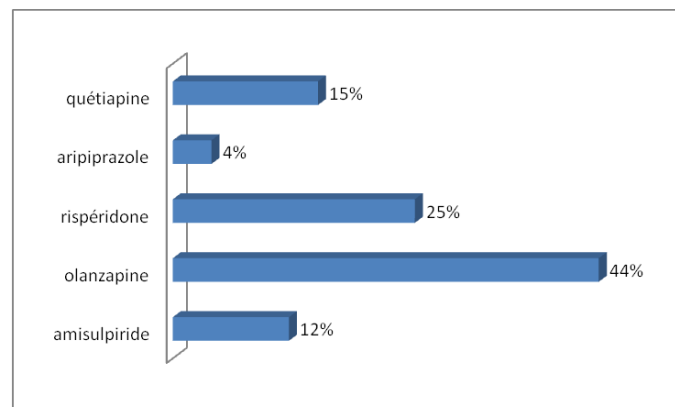


Figure 38 : Le médicament le plus incriminé dans le syndrome métabolique dans la classe des antipsychotiques atypiques.

Pour les antipsychotiques atypiques, l'olanzapine (44%) est la molécule la plus marquée par ses effets métaboliques, suivis par la rispéridone (25%), la quétiapine (15%), l'amisulpiride (12%) et en dernier lieu on trouve l'aripiprazole (4%).

VI. Discussion :

Une étude comparative prospective a été portée sur 119 patients, suivis au niveau du service de psychiatrie - CHU Tlemcen, dans le but comparer la fréquence d'apparition des troubles métaboliques liés à la prise des antipsychotiques atypiques versus classiques.

Le service de psychiatrie est une unité qui prend en charge les patients souffrant des troubles mentaux dont les antipsychotiques constituent leurs principales indications.

La relation entre le développement d'un syndrome métabolique et des facteurs sociodémographiques défavorables est connue. En fait, il s'agit d'une population d'étude majoritairement masculine (68%) avec un sexe ratio qui est égale à 2,09. Cette prédominance masculine est une constante épidémiologique qui est statistiquement significative ($p=0,044$) et souvent observée dans la littérature.[147, 205]

La moyenne d'âge des patients (\pm l'écart type) est de $41,62 \pm 9,62$ le plus âgé avait 65 ans et le plus jeune avait 19 ans. Notre étude décrit une relation statistiquement significative entre l'âge et l'apparition des troubles métaboliques ($p=0,019$). De nombreuses études dans la littérature ont rejoint nos résultats, notamment l'étude de CATIE où il a été noté une augmentation de la prévalence du syndrome métabolique associée à l'âge qui touche surtout les jeunes adultes et les adolescents.[139]

En ce qui concerne les aspects sociaux, la plupart des sujets étaient sans emploi avec un niveau d'étude moyen pour 40,7% des patients, ce qui peut être expliqué par l'impact des problèmes de santé mentale sur les performances éducatives ainsi que le niveau d'activité réduite ; en fait, un bas niveau d'éducation rend l'accès à la plupart des emplois qualifiés impossible, il s'agit donc d'un cycle vicieux dont les répercussions représentent simultanément un facteur causale et une conséquence de la maladie.[300]

En fait, une étude menée en Tunisie en 2004 dans le cadre de la prévalence du syndrome métabolique et de son association avec le niveau socioéconomique du pays a rapporté que la prévalence du syndrome métabolique était de 31,2%. [301]

Concernant la situation matrimoniale, plus de 62% de la population d'étude étaient célibataires, ce qui est souvent retrouvé dans des travaux sur les maladies mentales.

Le tabac qui constitue un facteur de risque cardiovasculaire, est la substance toxique la plus consommée par les patients sous antipsychotiques suivis dans cette étude (48%). Par la suite, une relation statistiquement significative a été retrouvée entre le tabac et la survenue du syndrome métabolique chez ces patients ($p=0,03$). Des résultats similaires ont été retrouvés dans plusieurs recherches.[165, 166]

En effet, la nicotine accélère le catabolisme des antipsychotiques d'où la nécessité des doses plus élevées des antipsychotiques par rapport aux non-fumeurs pour obtenir le même effet thérapeutique [79]. Cependant, son rôle dans le développement du syndrome métabolique n'a pas été confirmé à l'exception de la Clozapine et de l'Olanzapine via le cytochrome P450 [131].

De plus, Les fumeurs ont tendance à accumuler plus de graisses au niveau abdominal même avec un poids qui est inférieur aux non-fumeurs.

Le tabagisme augmente le risque d'obésité abdominale et de DT2. Ces derniers constituent des facteurs de risque importants qui, avec le tabac, augmentent significativement la morbidité et la mortalité cardiovasculaire.[165, 166]

L'ensemble de ces facteurs rend le patient fragile, expliquant le taux de mortalité élevée associé aux maladies mentales sévères. Ils ne sont pas directement liés au syndrome métabolique engendré par les antipsychotiques mais ce sont des facteurs de confusion.

Dans notre étude, 89,9 % des pathologies traitées sont représentés par les troubles psychotiques chroniques (70,6%) et les troubles de l'humeur (19,3% sont bipolaires) qui constituent les principales indications de l'AMM de la plupart des ATP déterminés dans l'étude. Cela explique que la majorité des indications sont conformes à l'AMM.

On a remarqué que 62 % des patients ont des antécédents familiaux de maladies métaboliques (HTA, diabète, obésité, hypercholestérolémie) sous antipsychotiques atypiques contre 23% avec les antipsychotiques conventionnels. Un lien entre les antécédents familiaux métaboliques et l'apparition des perturbations métaboliques sous antipsychotiques conventionnels et atypiques est statistiquement établi ($p=0,016$) dans notre étude. Cela signifie que la génétique constitue un facteur endogène non négligeable dans la survenue de syndrome métabolique. En effet, certaines études ont constaté que le phénotype du syndrome métabolique est identique au sein des familles.[156, 159, 302]

Aussi, 29% des patients ont des antécédents psychiatriques familiaux aussi bien sous antipsychotiques de première ou de deuxième génération, ce qui reflète l'intervention de facteurs génétiques dans la pathologie psychiatrique.

Tenant compte de séjour des patients, 58,8% des sujets ont été hospitalisés au moins une fois au niveau du service de psychiatrie. Ce dernier représente un facteur de risque de prise de poids par un phénomène de récurrence des phases aiguës de la pathologie ce qui nécessite un traitement d'attaque. Ainsi, pour Correll et ses collaborateurs [6], le développement du syndrome métabolique n'est pas directement influencé par la prise des antipsychotiques, par contre, il est associée à la sédation importante ainsi que le mode de vie.

En ce qui concerne le traitement, une majorité de patients étaient sous antipsychotiques atypiques (64 %) et en particulier sous l'un des cinq antipsychotiques suivants : olanzapine (25 %), rispéridone (16,8 %), amisulpiride (8,4 %), quétiapine (7,6 %) ou aripiprazole (5,9 %). Les antipsychotiques de première génération étaient moins fréquemment prescrits (36 %) : la chlorpromazine (13,4 %), lévomépromazine (12,6%) et l'halopéridol (10,1%). En effet, en conformité avec la haute autorité de santé (HAS), les antipsychotiques atypiques sont généralement prescrites en première intention en cas de monothérapie.[303]

De même, plusieurs études ont noté une diminution de la prescription des molécules d'ancienne génération alors que celle des molécules de nouvelle génération augmente ce qui conforme avec les résultats retrouvés dans cette étude.

L'antipsychotique atypique le plus utilisé était l'olanzapine (25%). Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'elle est une molécule efficace qui permet un faible taux de rechute, connue par les médecins prescripteurs et pour sa disponibilité sur le marché.

Quant à la durée d'utilisation, 31% des patients sont naïfs de traitement alors que le reste sont traités de manière chronique. Plusieurs études notamment la méta analyse de Mitchell et al [304] ont montré que la fréquence du syndrome métabolique s'abaisse chez les patients lors de leur premier épisode psychotique dont la maladie est récente(13%) et elle s'accroît chez les patients traités a long terme (35%), ce qui a été confirmé par une vaste étude en Belgique.

En plus de la médication antipsychotique, 67,2% des sujets inclus dans cette étude reçoivent, en premier lieu, les antiépileptiques qui vont prévenir la récurrence des crises épileptiques. Puis, les benzodiazépines qui sont indiqués dans les états anxieux, les troubles

de sommeil et qui vont aussi diminuer la posologie des antipsychotiques associés. Cependant, leur effet sédatif peut favoriser le gain pondéral du patient [305]. Les antiparkinsoniens de synthèse sont aussi prescrits, leur utilisation peut être expliquée par la prévention des effets secondaires des neuroleptiques de type extrapyramidal.

La prise de poids, évaluée par l'indice de masse corporelle, rapporte que la majorité des sujets sous antipsychotiques atypiques ont une obésité modérée avec un IMC qui se situe entre [30-35] alors que les patients traités par les neuroleptiques classiques ont une prédominance de la corpulence normale [18, 5-25].

De plus, l'obésité abdominale, qui est définie par un périmètre abdominal supérieur à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme, a noté que 50% des patients traités par les antipsychotiques atypiques (avec une moyenne de 101.26 ± 12.36) et 19% des sujets sous antipsychotiques classiques (avec une moyenne de 89.8 ± 13.48) ont un tour de taille supérieur aux normes. D'après ces résultats, on constate une contribution significative des antipsychotiques atypiques sur l'obésité androïde en comparant avec les antipsychotiques classiques ($p=0,000$).

L'ensemble de ces résultats coïncident avec les données de la littérature qui rapportent une prise de poids significativement plus élevée sous antipsychotiques atypiques que celle induite par les antipsychotiques conventionnels.[249]

Parmi les antipsychotiques de seconde génération, l'utilisation de l'olanzapine a marqué une prise significative du poids ($p=0,000$) suivie par celle de la rispéridone ($p=0,043$). Quant aux antipsychotiques de première génération, la chlorpromazine augmente significativement le poids ($p=0,000$) alors que les autres antipsychotiques montrent un effet moins important sur la prise pondérale notamment l'Aripiprazole avec une p de signification qui est égale à 0,805.

Des résultats similaires y sont décrits avec la méta-analyse d'Allison et al [254] qui ont examiné les effets des antipsychotiques sur le poids corporel à court terme. Par la suite, ces données ont été confirmées dans la cohorte Catie sur long terme.[138]

En ce qui concerne la glycémie, 38% des patients traités par les antipsychotiques de la deuxième génération (avec une moyenne de 1.08 ± 0.24) et 17% des patients sous antipsychotiques de première génération (avec une moyenne de 0.9 ± 0.14) ont une valeur supérieure aux normes ($> 1\text{g/l}$). Ces chiffres sont susceptibles d'indiquer une intolérance au

glucose ou un pré-diabète qui peut conduire par la suite à un diabète. Une relation entre la prise des antipsychotiques atypiques et la dysrégulation du métabolisme glucidique est statistiquement significative ($p=0,004$), par rapport aux antipsychotiques classiques.

Au sein de la littérature, les antipsychotiques provoquent le diabète avec une grande variabilité : il est plus fréquent chez les patients traités par les antipsychotiques atypiques, en particulier l'Olanzapine et moins fréquent chez les sujets sous antipsychotiques classiques, en particulier sous Chlorpromazine.[263]

Cependant, les données concernant la première génération sont un peu limitées [264]. La Risperidone semble avoir moins de risque de développer un diabète. L'Aripiprazole a peu ou pas de relation avec la survenue de l'hyperglycémie et de diabète. [240, 251]

Notre étude rejoint l'ensemble des données des différents articles. En effet, Une élévation significative de la glycémie a été notée après la prise de l'olanzapine ($p=0,000$) et la chlorpromazine ($p=0,019$).

L'élévation de la pression artérielle, définie par une pression systolique ≥ 130 mm Hg et une pression diastolique ≥ 85 mm Hg, est objectivée chez 28% des patients traités par les antipsychotiques de la deuxième génération VS 7% des patients sous antipsychotiques de première génération. Ces chiffres ne correspondent pas à un diagnostic d'hypertension artérielle mais simplement à une indication sur la tension artérielle du patient pendant la consultation.

Concernant les moyennes des pressions systoliques et diastoliques, les différences sont faibles entre les deux groupes d'étude et statistiquement significatives ($p=0,019$ et $0,005$ respectivement):

Pression systolique : 120.93 ± 9.714 chez les patients sous NLP classiques VS 126.05 ± 12.11 chez les sujets sous ASG

Pression diastolique : 79.07 ± 10.87 chez les patients sous NLP classiques VS 84.87 ± 10.64 chez les sujets sous ASG

Cependant aucune étude n'a démontré le lien entre la prise des antipsychotiques conventionnels et atypiques et la tension artérielle

On note que les troubles de la tension artérielle chez les patients traités par les antipsychotiques de première et de deuxième générations sont moins fréquents (28% sous ASG VS 7% sous NLP classiques) que les autres perturbations métaboliques: obésité (50% sous APA VS 19% sous NLP classiques), glycémie à jeun > 1 g/l (39% sous ASG VS 17% sous NLP classiques). Cette remarque est ainsi constatée par différentes études.

L'effet hypertenseur des antipsychotiques est aussi liée à résistance à l'insuline, comme pour les troubles glucidiques, mais cette contribution est masquée par l'effet hypotenseur propre de ces molécules (suite au blocage des récepteurs adrénergiques).[161]

Les taux de triglycérides étaient supérieurs à 1,50 g/l chez 29% des sujets traités par les antipsychotiques atypiques VS 3% chez les sujets sous antipsychotiques classiques. La valeur moyenne était de $1,45 \pm 0,71$ g/l dans le groupe des patients sous ASG et de $1,08 \pm 0,36$ g/l dans le groupe des sujets sous NLP classiques avec une différence statistiquement significative ($p=0,002$).

Ces pourcentages sont en conformité avec de nombreuses études où le taux de triglycérides était significativement élevé chez les patients sous antipsychotiques atypiques.[276]

Parmi les antipsychotiques atypiques, l'Olanzapine (17.10%) a l'effet le plus marqué sur le taux des triglycérides avec une $p=0,043$. Quant aux antipsychotiques classiques, la Chlorpromazine est la molécule la plus incriminée dans la perturbation des triglycérides dans cette étude avec une $p=0,023$. Plusieurs études ont mis en évidence le rôle iatrogène de ces molécules dans la survenue de l'hypertriglycéridémie. [271-273]

Ces études ont permis donc de confirmer le risque de dyslipidémie sous antipsychotiques atypiques, particulièrement sous Olanzapine où le risque peut être multiplié par trois.[271]

Dans notre étude, la fréquence du syndrome métabolique est multiplié par un facteur de trois chez les sujets traités par les antipsychotiques atypiques comparés aux patients sous antipsychotiques conventionnels: 40% versus 14% respectivement avec un Odds Ratio de 2,62 et IC à 95% = [1.21, 5.65].

Cependant, très peu d'études ont mis en exergue la prévalence du syndrome métabolique sous antipsychotiques atypiques versus classiques.

Les informations apportées par plusieurs études concernant l'impact des antipsychotiques atypiques et classiques sur les composantes du syndrome métaboliques permettent de classer les différentes molécules sur le plan métabolique (**voir annexe 11**) [306]. Ces données semblent pouvoir guider les cliniciens à choisir d'initier un ATP en fonction de l'état cardiovasculaire du patient.

Une méta-analyse récente, publiée dans le *Lancet Psychiatry* en 2020, a analysé chez plus de 25000 patients les effets de 18 antipsychotiques sur les troubles métaboliques [307]. Il a été constaté que les molécules les plus souvent responsables de prise pondérale étaient l'olanzapine et la clozapine suivie de la quétiapine. Pour les perturbations glucido-lipidiques (glycémie et troubles lipidiques) ces trois mêmes molécules ont également été décrites comme la cause de la plupart de ces anomalies. Cependant, d'autres molécules n'ont pas montré d'effets variables sur le profil métabolique. Il s'agit par exemple de la rispéridone, qui n'a aucun effet sur les triglycérides, ou de l'amisulpiride qui n'impact pas la glycémie à jeun. De plus, l'aripiprazole qui possède peu ou pas d'effets sur les marqueurs métaboliques.

Les résultats obtenus dans notre étude concernant les composantes du syndrome métaboliques sont donc représentatifs des données retrouvées dans la littérature.

Des recommandations sont à disposition des cliniciens concernant la prise en charge d'un syndrome métabolique ainsi qu'une surveillance des patient sous antipsychotique. L'AFSSPA [154] recommande de pratiquer des bilans clinique et biologique avant d'initier tout traitement comprenant : glycémie à jeun, HbA1C, bilan lipidique complet à jeun (cholestérolémie totale, cholestérol HDL, LDL, triglycéridémie), poids, mesure du périmètre ombilical et pression artérielle

- La glycémie à jeun sera ensuite mesurée à trois mois de traitement puis annuellement.
- Les cholestérolémies totales à jeun et triglycéridémie à jeun seront contrôlés après trois mois de traitement puis tous les cinq ans en cas de bilan lipidique normal.
- Le poids sera enregistré une fois par mois pendant trois mois puis trimestriellement.
- Le tour de taille sera mesuré une fois par un.
- La tension artérielle sera contrôlée après trois mois de traitement puis annuellement.

S'il existe des facteurs de risques initiaux ou une augmentation du poids et/ou du tour de taille, la fréquence de surveillance sera accélérée.

D'autres publications révèlent des différences entre les recommandations (**Voir annexe 12**). Néanmoins, Leur objectif restent le même : dépister les patients à risque métabolique et cardiovasculaire et justifier l'évaluation et le suivi de ces patients.

VII. conclusion

L'objectif principal de cette étude observationnelle, portée sur 119 patients souffrant de maladies mentales et suivis au niveau du service de psychiatrie CHU Tlemcen, est de comparer la fréquence d'apparition du syndrome métaboliques liée à la prise des antipsychotiques classiques versus atypiques chez ces patients, ainsi de déterminer les molécules les plus incriminés dans chaque classe thérapeutique.

Ce travail nous a permis de constater que la fréquence du syndrome métabolique est plus élevée chez les patients traités par antipsychotiques atypiques que ceux traités par les neuroleptiques classiques. Ceci est attribuable non seulement aux effets indésirables de ces molécules, mais aussi à la maladie traitée, la prédisposition génétique, le mode de vie relativement sédentaire, la mauvaise hygiène alimentaire, la prise de tabac et d'alcool et enfin les situations financières, familiales et matrimoniales difficiles.

Néanmoins, des perturbations de profil métabolique ont été observés surtout avec l'olanzapine suivie par la rispéridone, quétiapine, amisulpiride et à moins degré l'aripiprazole, mais aussi avec des antipsychotiques conventionnels notamment la chlorpromazine et l'halopéridol ainsi que la lévomépromazine qui entraîne des troubles métaboliques minimes.

La coexistence de ces facteurs expose ces sujets à un risque augmenté de survenue d'accidents cardiovasculaires et de maladies métaboliques tel que le diabète type II.

A cet égard, un suivi clinico-biologique régulier est nécessaire chez ces patients en contrôlant certains paramètres avant la mise en place de tout traitement antipsychotique (taux de glycémie, triglycérides, cholestérol-HDL, mesure du tour de taille et tension artérielle) afin de prévenir la survenue de ce syndrome.

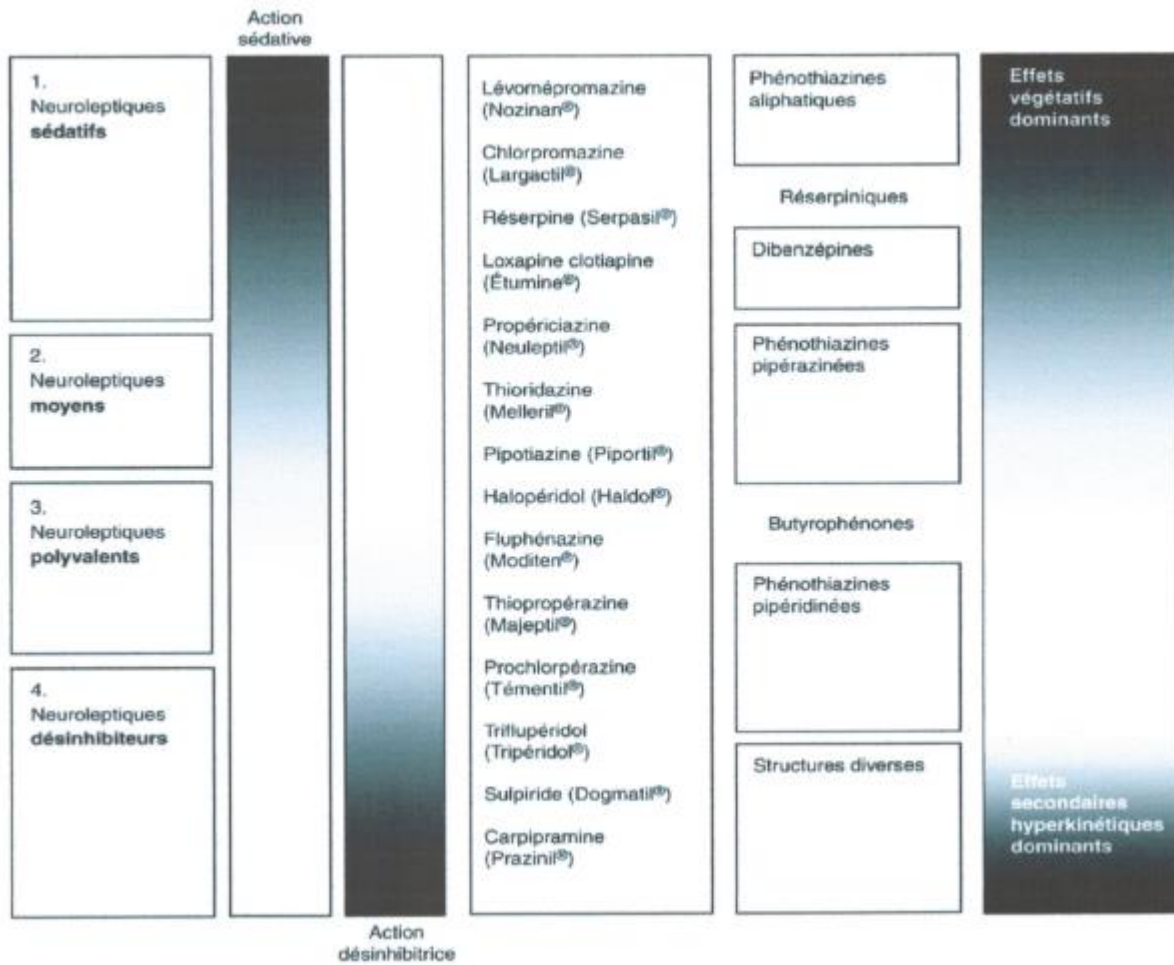
Il est aussi indispensable de sensibiliser les patients ainsi que leur entourage sur l'importance de lutter contre la sédentarité par des activités physiques régulières et adopter une alimentation bien équilibré pour pouvoir céder l'aggravation de ce syndrome.

Enfin, nous espérons par ce modeste travail avoir attiré l'attention du personnel médical et paramédical sur la nécessité de la surveillance biologique systématique pour améliorer la compliance thérapeutique, la qualité de vie de ces patients et de leur prise en charge. Des

études épidémiologiques supplémentaires sont nécessaires pour compléter et affiner les résultats trouvés.

Les annexes :

Annexe 1 : Classification des antipsychotiques selon Deniker et Ginestet.



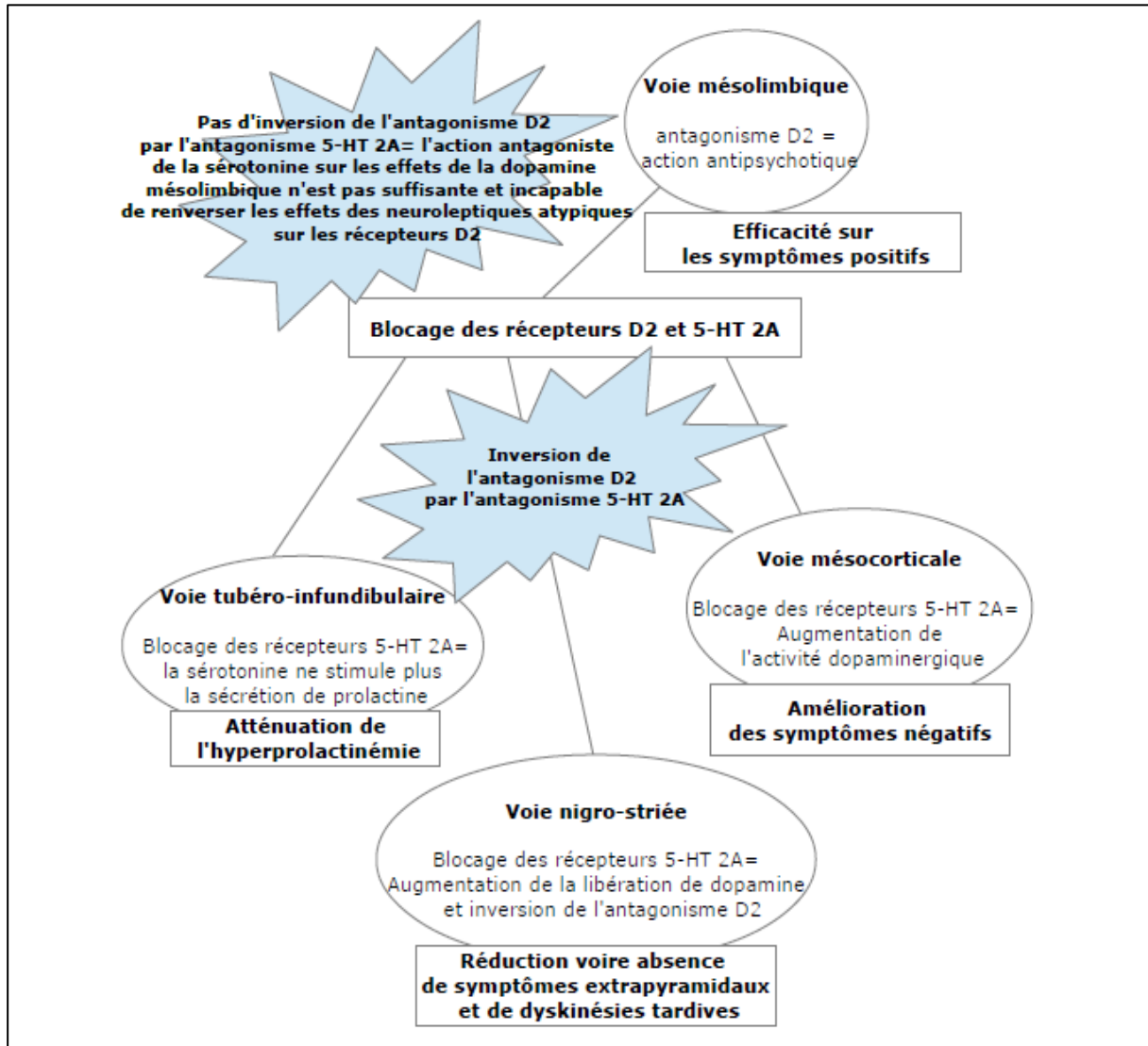
Annexe 2 : Tableau récapitulatif sur les propriétés pharmacologiques.

Molécules Propriétés	Chlorpromazine	Halopéridol	Clozapine	Rispéridone	Aripiprazole
Affinité(s) la (les) plus forte(s) pour les récepteurs	H1, M1, α 1	D2, D4	H1, M1, α 1	5HT2A	D2
Affinité pour les autres récepteurs	D2	H1, M1, α 1	5HT2A > D2	α 1, D2, D3, D4	5HT1A, D3, 5HT2A
Effets indésirables	Sédation, hypotension orthostatique, syndrome atropinique	Syndrome extrapyramidal, syndrome malin des neuroleptiques	Agranulocytose, prise de poids, diabète, sédation, syndrome atropinique, hypotension orthostatique, troubles cardiaques	Hyperprolactinémie, sédation, prise de poids	Agitation, insomnie, troubles extrapyramidaux

Annexe 3 : Affinité des antipsychotiques pour les divers récepteurs.

RECEPTEUR	APT	APA					
	Halopéridol	Olanzapine	Clozapine	Rispéridone	Quiétapine	Ziprasidone	Aripiprazole
D1	+	++	++	+	+	+	+
D2	++++	++	+	+++	+	+++	+++
D3	+++	++	+	+++	+	+++	+++
D4	+++	++	++	+++	-	++	++
5-HT1A	-	-	+	+	+	+++	+++
5-HT2A	++	+++	++	+++	+	+++	+++
5-HT2C	-	++	++	++	-	++	++
α1	+++	++	+++	+++	+++	+++	++
H1	+	+++	+++	++	++	++	++
M1	-	+++	+++	-	+	-	-

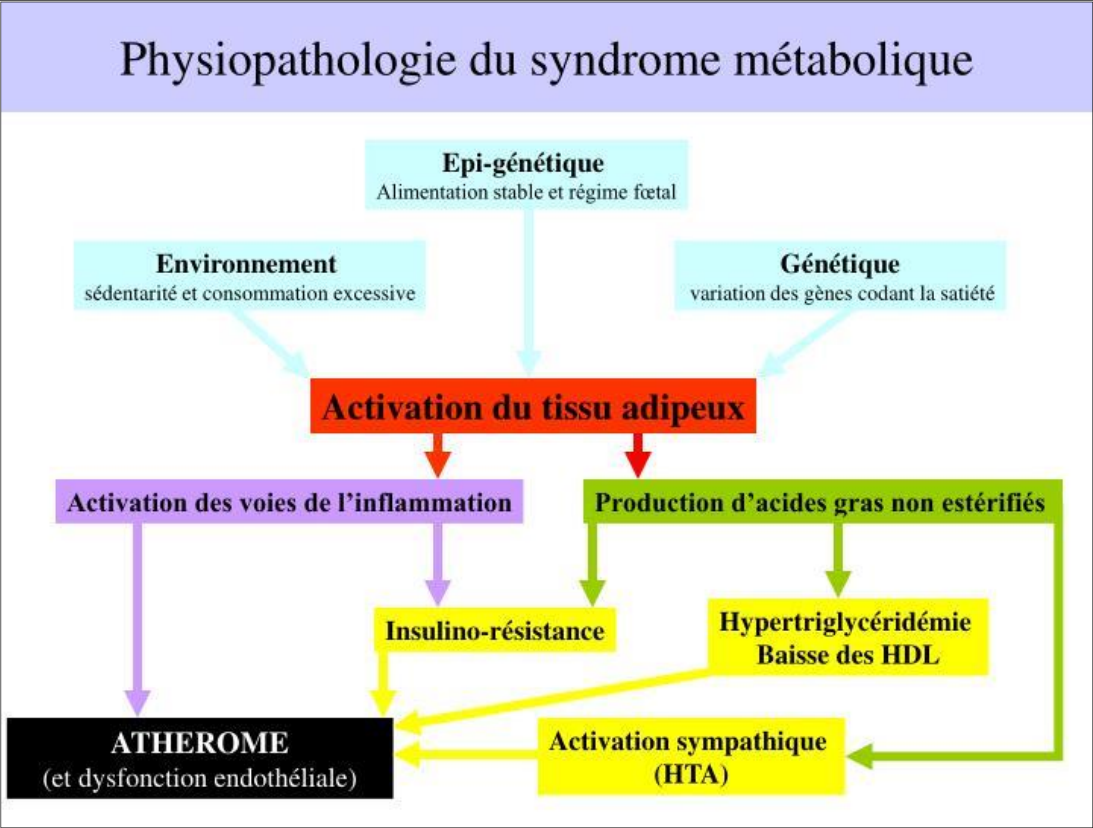
Annexe 4 : Mécanisme d'action des antipsychotiques atypiques.



Annexe 5 : Les neuroleptiques d'action prolongée.

Dénomination commune internationale	Nom commercial	Délai d'obtention du taux sérique maximum	Demi-vie	Délai séparant 2 prises
Penfluridol (voie orale)	Semap®	4 – 8 h	4-10 jours	7 jours
Fluphénazine oenanthate	Moditen AP®	48 h	87 h	2 - 3 semaines
Fluphénazine décanoate	Modécate®	48 h	7-10 jours	3 - 4 semaines
Perphénazine oenanthate	Trilifan Retard®	12 h-5 jours		2 - 4 semaines
Pipotiazine palmitique	Piportil L4®	5-11 jours		4 semaines
Flupentixol décanoate	Fluanxol LP®	11-17 jours		2 - 3 semaines
Zuclopendixol décanoate	Clopixol AP®	1 semaine	19 jours	2 - 4 semaines
Halopéridol décanoate	Haldol Décanoas®	1-2 jours	3 semaines	3 - 4 semaines
Risperidone*	Risperdal Consta®	4 - 6 semaines		2 semaines
Pamoate monohydraté d'olanzapine	Zypadhera®			
Palipéridone palimitate	Xeplion®	13 jours		4 semaines

Annexe 6 : Physiopathologie du syndrome métabolique.



Annexe 7 : Les propositions diététiques à opposer aux composants du syndrome métabolique.

Macronutriments	Répartition (% de l'apport énergétique total)	Application « concrète » à l'alimentation française
<i>Glucides</i> <i>dont</i> - Rapide ↓ - Complexe ↑	≥ 50 % ≤ 10 % ≥ 40 %	* Diminuer la consommation de soda et de sucrerie * Favoriser la consommation de féculents, de légumineuses, de céréales, de pain...
<i>Lipides</i> <i>dont</i> - Acides gras saturés ↓↓↓ - Acides gras monoinsaturés ↔ - Acides gras polyinsaturés ↑	35 % ≤ 1/4 ≤ 1/2 ≤ 1/4	* Limiter la consommation de charcuterie, de fromages, de saucisse, d'abats, de beurre, de crème et dérivés (pâtisserie, glace) * Maintenir les viandes rouges peu grasses, l'huile d'olive * Augmenter les huiles de colza, les poissons
<i>Protides</i> - d'origine animale ↓ - d'origine végétale ↑	15 %	* Diminuer la consommation de viandes grasses (agneau, porc...) * Maintenir la consommation de viandes blanches (volailles, lapin) et de poissons * Augmenter les légumineuses
<i>Fibres</i> ↑	≥ 25 g/jour	* Augmenter la consommation de légumes et de fruits frais au cours des repas
<i>Sel</i> ↓	≤ 6 g/j	* Limiter la consommation de charcuterie, de fromages, de plats préparés, en sauces...
<i>Calcium</i> ↑	≥ 1 g/jour	* Favoriser la consommation de produit laitier maigre (laits, yaourt, fromage blanc)

Annexe 8 : Effets des psychotropes sur la leptine et sur le TNF- α .

Psychotropes	Poids	Leptine	TNF système
<i>Antipsychotiques</i> Clozapine Brömel <i>et al.</i> 1998 Kraus <i>et al.</i> 1999 Hägg <i>et al.</i> 2001 Monteleone <i>et al.</i> 2002 Atmaca <i>et al.</i> 2003	+4,8 kg/10 semaines + 2,3 kg/4 semaines	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑
Olanzapine Kraus <i>et al.</i> 1999 Eder <i>et al.</i> 2001 Atmaca <i>et al.</i> 2003 McIntyre <i>et al.</i> 2003	+ 3,9 kg/4 semaines + 3,3 kg/8 semaines ↑ Majeure	↑ ↑ ↑ ↑	↑
Risperidone Atmaca <i>et al.</i> 2003 McIntyre <i>et al.</i> 2003	↑ minimale ↑ modérée	↑minimale ↑	
Halopéridol Kraus <i>et al.</i> 1999	↔	↔	↔
NLP injectable Hägg <i>et al.</i> 2001		↑(significative chez les hommes)	

↑ = augmentation ; ↔ = stabilité

Annexe 9 : Profil métabolique des antipsychotiques par Saravane et al [306]

MOLECULES	RISQUE DE SYNDROME METABOLIQUE
Chlorpromazine	Elevé (données limitées)
Clozapine	Elevé
Olanzapine	Elevé
Quetapine	Modéré
Amisulpride	Moyen
Iloperidone	Moyen
Paliperidone	Moyen
Risperidone	Moyen
Sertindole	Moyen
Aripiprazole	Faible
Asenapine	Faible (données limitées)
Halopéridol	Faible
Lurasidone	Faible (données limitées)
Perphenazine	Faible
Ziprasidone	Faible

Annexe 10 : Surveillance continue et recommandations.

Epreuves	Mont Sinaï	Australie	ADA/APA	Belgique	Grande Bretagne	Canada
Glycémie à jeun	HbA1C annuel	Glycémie Capillaire pendant 6 mois puis 2 fois/an	A 3 mois puis annuel	A 6 et 12 semaines puis trimestriel	Glycémie capillaire et HbA1C à 4 mois puis par an	X
Signes et Symptômes du diabète	X					X
Poids	Chaque visite	Chaque visite	Par mois pendant 3 mois puis par trimestre			Régulièrement puis fréquemment pour les 12 à 16 semaines
Lipides	Tous les deux ans	Tous les 6 mois	A 3 mois puis à 5 ans			X
TA		Tous les 6 mois	A 3 mois puis par an	Chaque trimestre		X

Annexe 11 : Présentation des variables quantitatives.

Variables quantitatives			N	Moyenne	Ecart type	Variance	Minimum	Maximum
age	Première génération	Homme	28	41,29	10,16	103,323	24	63
		Femme	15	36,07	13,461	181,21	19	65
		Total	43	39,47	11,539	133,159	19	65
	Deuxième génération	Homme	56	38,18	9,938	98,768	20	59
		Femme	20	43,95	9,654	93,208	22	65
		Total	76	39,70	10,129	102,587	20	65
nombre d'enfant	Première génération	Homme	8	2,63	1,847	3,411	1	6
		Femme	3	1,33	0,577	0,333	1	2
		Total	11	2,27	1,679	2,818	1	6
	Deuxième génération	Homme	13	2,08	0,760	0,577	1	3
		Femme	10	2,80	1,135	1,289	1	5
		Total	23	2,39	0,988	0,976	1	5
nombre d'hospitalisation	Première génération	Homme	17	3,12	3,257	10,61	1	12
		Femme	8	4,5	6,59	43,429	1	20
		Total	25	3,56	4,491	20,173	1	20
	Deuxième génération	Homme	33	1,97	1,237	1,530	1	5
		Femme	12	2,08	1,443	2,083	1	5
		Total	45	2,00	1,279	1,636	1,00	5,00
tour de taille	Première génération	Homme	28	90,1429	12,54537	157,386	74,00	120,00
		Femme	15	89,1667	15,52379	240,988	71,00	125,00
		Total	43	89,8023	13,48065	181,728	71,00	125,00
	Deuxième génération	Homme	56	100,2679	13,09058	171,363	77,00	145,00
		Femme	20	104,0500	9,80051	96,050	86,00	132,00
		Total	76	101,2632	12,36163	152,810	77,00	145,00
IMC	Première génération	Homme	28	23,7379	4,55508	20,749	16,61	34,52
		Femme	15	24,1518	5,33522	28,465	15,56	35,80
		Total	43	23,8823	4,78190	22,867	15,56	35,80
	Deuxième génération	Homme	56	28,1203	5,41561	29,329	19,16	40,22
		Femme	20	32,7340	5,20278	27,069	22,60	42,42
		Total	76	29,3344	5,70507	32,548	19,16	42,42
T.A.Systolique (mmHg)	Première génération	Homme	28	121,4300	10,789	116,402	90,00	140,00
		Femme	15	120,00	7,559	57,143	110,00	130,00
		Total	43	120,93	9,714	94,352	90,00	140,00
	Deuxième génération	Homme	56	126,79	11,772	138,571	110,00	160,00
		Femme	20	124,00	13,139	172,632	90,00	140,00
		Total	76	126,05	12,119	146,877	90,00	160,00
T.A.Diastolique (mmHg)	Première génération	Homme	28	78,57	10,079	101,587	60,00	110,00
		Femme	15	80,00	12,536	157,143	60,00	110,00
		Total	43	79,07	10,87	118,162	60,00	110,00
	Deuxième génération	Homme	56	84,82	10,953	119,968	60,00	110,00
		Femme	20	85,00	10,000	100,000	60,00	100,00
		Total	76	84,87	10,645	113,316	60,00	110,00
glycémie à jeune (mmol/l)	Première génération	Homme	28	0,9482	0,14905	0,022	0,73	1,21
		Femme	15	0,996	0,14608	0,021	0,58	1,12
		Total	43	0,9649	0,14807	0,022	0,58	1,21
	Deuxième génération	Homme	56	1,062	0,19298	0,037	0,78	1,94
		Femme	20	1,1505	0,35845	0,128	0,75	2,54
		Total	76	1,0853	0,24779	0,061	0,75	2,54
Triglycéride (mmol/l)	Première génération	Homme	28	1,1800	0,38610	0,149	0,53	2,18
		Femme	15	0,9193	0,27447	0,075	0,50	1,38
		Total	43	1,0891	0,36979	0,137	0,50	2,18
	Deuxième génération	Homme	56	1,4804	0,77943	0,608	0,40	3,92
		Femme	20	1,4020	0,49697	0,247	0,48	2,57
		Total	76	1,4597	0,71364	0,509	0,40	3,92
cholesterol total (mmol/l)	Première génération	Homme	28	42,86	0,28102	0,079	0,98	2,00
		Femme	15	1,414	0,35912	0,129	0,99	2,43
		Total	43	1,49	0,31133	0,097	0,98	2,43
	Deuxième génération	Homme	56	1,6173	0,35752	0,128	1,01	2,85
		Femme	20	1,6515	0,40978	0,168	0,92	2,4
		Total	76	1,6263	0,36947	0,137	0,92	2,85

Annexe 12 : Questionnaire de l'étude.

QUESTIONNAIRE :

Date de consultation : / /2021.

Patient(e) N° :

Numéro du dossier :

Type :

1 /LES DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES :

Nom et Prénom :

Sexe :

Age :

Date de naissance :

Numéro de téléphone :

Adresse :

Niveau d'instruction : Jamais scolarisé Elémentaire Moyen Lycée
Université

Situation social : Célibataire maire(é) divorce(é)

Femme : Enceinte Allaitante

Nombre d'enfant :

Activité professionnelle : Fonction libérale Fonction public
Etudiant(e)

Retraité(e) Chômage

Profession :

2 /LES ANTECEDENTS :

Personnels : Médicaux Chirurgicaux

Familiaux des maladies métaboliques : Diabète HTA

Obésité

Hypercholestérolémie

Psychiatriques : Personnels

Familiaux

Habitudes toxiques : Aucune

Tabac

Alcool

Cannabis

Benzodiazépines

Solvants volatils

Drogue dures

3/LES DONNEES CLINIQUES :

Diagnostic médical :

Hospitalisation :

Cause :

Nombre :

Le traitement antipsychotique actuel :

La date de début de traitement :

Le traitement non psychotique associé :

Poids : Kg

Taille : cm

Tour de taille : cm

IMC :

PA : / mm Hg

4/LES RESULTATS DES BILANS BIOCHIMIQUES :

Glycémie à jeune : g / l

HDL : g/l

LDL : g /l

TG : g/l

Bibliographie :

1. *Promotion de la Santé Mentale en Algérie- Ministère de la Santé-*. [cited 2021 06.03]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <https://www.sante.gov.dz>.
2. Didier Migaud, A.D.e.J.-M.B., *L'organisation des soins psychiatriques : les effets du plan « psychiatrie et santé mentale »*. 2005-2010: cour des comptes.
3. Brown, S., H. Inskip, and B. Barraclough, *Causes of the excess mortality of schizophrenia*. Br J Psychiatry, 2000. **177**: p. 212-7.
4. De Hert, M., et al., *Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs*. Nat Rev Endocrinol, 2011. **8**(2): p. 114-26.
5. Coccorello, R. and A. Moles, *Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design*. Pharmacol Ther, 2010. **127**(3): p. 210-51.
6. Correll, C.U., T. Lencz, and A.K. Malhotra, *Antipsychotic drugs and obesity*. Trends Mol Med, 2011. **17**(2): p. 97-107.
7. *Prévention du crime - Résumé de recherche 2017-H01-CP - Santé mentale, maladie mentale et criminalité chez les jeunes*. 26/09/2017 [cited 2021 23 mars]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <https://www.securitepublique.gc.ca/cnt/rsrscs/pblctns/2017-h01-cp/index-fr.aspx>.
8. (OMS), o.m.d.l.s. *la santé mentale: renforce notre action*. 2016 [cited 2021 23mars]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/sant%C3%A9-mentale>.
9. (ASPC), a.d.l.s.p.d.C. *rapport du système canadien de surveillance des maladies chroniques: les maladies mentales au Canada 2015*. 2015 [cited 2021 23mars]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <http://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/rapport-systeme-canadien-surveillance-maladies-chroniques-maladies-mentales-canada-2015.html>
10. American Psychiatric Association, A. and A.P. Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 2013, Washington, DC: American Psychiatric Association. p. 1120.
11. Michael B. First , M., Columbia University. *Présentation des maladies mentales-Troubles mentaux-Manuels MSD*. mars2020 [cited 2021 23 mars]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/>.
12. Marmion, J.-F. *Histoire des troubles mentaux* Sept/oct/nov 2012 [cited 2021 07 mars]; Grands Dossiers N° 28]. Available from: m.scienceshumaines.com/l-histoire-des-troubles-mentaux_fr_29274.html.
13. Falkum, E., *[The history of the asylum--the history of "the great confinement"?*]. Tidsskr Nor Laegeforen, 1999. **119**(30): p. 4519-23.
14. TAN SY, Y.M., *Philippe Pinel (1745-1826)--liberator of the insane*. Jama, 1967. **202**(4): p. 359-60.
15. Amad, A. and P. Thomas, *Histoire de la maladie mentale dans le Moyen-Orient médiéval*. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique, 2011. **169**(6): p. 373-376.
16. Savoie, C.d.l. *Petite histoire de la psychiatrie ...depuis le CHS de la Savoie*. [cited 2021 07mars]; INTERNET:[en ligne]. Available from: www.chs-savoie.fr/wp-content/uploads/2018/11/petite-histoire-de-la-psychiatrie-v.2018.pdf.
17. Decker, H.S., *The psychiatric works of Emil Kraepelin: a many-faceted story of modern medicine*. J Hist Neurosci, 2004. **13**(3): p. 248-76.

18. Garrabé, J., *Approche historique des classifications en psychiatrie*. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique, 2011. **169**(4): p. 244-247.
19. Kunz, E., *Henri Laborit and the inhibition of action*. Dialogues Clin Neurosci, 2014. **16**(1): p. 113-7.
20. Granger, B. and S. Albu, *The haloperidol story*. Ann Clin Psychiatry, 2005. **17**(3): p. 137-40.
21. Casey, D.E., *The relationship of pharmacology to side effects*. J Clin Psychiatry, 1997. **58 Suppl 10**: p. 55-62.
22. Aaron Reuben, J.S., *r Mental Illness Is Far More Common Than We Knew*. ScientificAmerican July 14, 2017.
23. *UserS.Cours-Psychiatrie-Les bouffées délirantes aiguës*. 17.04.2009 [cited 2021 06.03]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <http://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifs/cours/cours-psychiatrie-lesbouffees-delirantes-aigues.html>.
24. *Les troubles mentaux en chiffres des maladies qui pèsent lourd au niveau mondial* 19.11.2019 [cited 2021 06.03]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <https://www.science-et-vie.com/archives/les-troubles-mentaux-en-chiffre-des-maladies-qui-pesent-lourd-au-niveau-mondial-36236>.
25. *Principaux troubles psychiques-SantéPsy.ch* [cited 2021 07/03]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <https://www.santepsy.ch/fr/pages/tout-au-long-de-la-vie/principaux-troubles-psychiques-85>.
26. GUY, B. *Manuel de psychopathologie – les psychoses-BDA*. 1993 [cited 2021 10.07]; INTERNET:[en ligne]. Available from: http://www.geopsy.com/psychologie/manuel_de_psychopathologie_les_psychoses_bda.pdf
27. American Psychiatric Association, A. and A.P. Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 2013, Washington, DC: American Psychiatric Association. p. 347.
28. Azorin, J.M., et al., *[Who is Called "Schizophrenic"?*]. Therapie, 2008. **63**(3): p. 231-5.
29. C. Chaperot, V.C., *Psychanalyse et schizophrénie*. 2016.
30. Schultz, S.H., S.W. North, and C.G. Shields, *Schizophrenia: a review*. Am Fam Physician, 2007. **75**(12): p. 1821-9.
31. American Psychiatric Association, A. and A.P. Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 2013, Washington, DC: American Psychiatric Association. p. 943.
32. Yin, D.M., et al., *Synaptic dysfunction in schizophrenia*. Adv Exp Med Biol, 2012. **970**: p. 493-516.
33. American Psychiatric Association, A. and A.P. Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 2013, Washington, DC: American Psychiatric Association. p. 432.
34. Cipriani, G., C. Logi, and A. Di Fiorino, *A romantic delusion: de Clerambault's syndrome in dementia*. Geriatr Gerontol Int, 2012. **12**(3): p. 383-7.
35. Franck, N., *Chapitre 12 - Schizophrénie et autres troubles psychotiques*, in *Manuel de psychiatrie (Deuxième Édition)*, J.-D. Guelfi and F. Rouillon, Editors. 2012, Elsevier Masson: Paris. p. 255-288.
36. Nguimfack, P., *Évaluation de la notion de « schizophrénie résistante »*. Aspects pharmacologiques et incidences des nouveaux antipsychotiques. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique, 2004(248): p. 2-524.
37. Millon, T., *What Is a Personality Disorder?* J Pers Disord, 2016. **30**(3): p. 289-306.
38. Widiger, T.A., et al., *The DSM-III-R personality disorders: an overview*. Am J Psychiatry, 1988. **145**(7): p. 786-95.
39. J.Stein, K.A.P.e.D. *Trouble Obsessionnel-compulsif* [cited 2021 25/07]; Édition professionnelle du Manuel MSD:[internet]. Available from: <http://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/troubles-obsessionnels-compulsifs-et-troubles-similaires/troubles-obsessionnel-compulsif>.
40. Stein, D.J., et al., *Obsessive-compulsive disorder*. Nat Rev Dis Primers, 2019. **5**(1): p. 52.

41. Chang, K., et al., *Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2015. **25**(1): p. 3-13.
42. *Troubles bipolaires-Qu'est ce que c'est ?*-. [cited 2021 25/07]; le fiagro:[internet]. Available from: <http://santé.lefiagro.fr/sante/maladie/trouble-bipolaire/quest-ce-que-cest>.
43. *Définition | Trouble bipolaire- Trouble maniaquépressif- Trouble de l'humeur*. [cited 2021 18/03]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <https://www.futura-science.com/sante/definitions/medecine-trouble-bipolaire-12649/>.
44. *Nature des troubles bipolaire*. [cited 2021 25/07]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <http://www.troubles-bipolaires.com/maladie-bipolaire/nature-des-troubles-bipolaires/>.
45. Deb, S., et al., *The effectiveness of aripiprazole in the management of problem behaviour in people with intellectual disabilities, developmental disabilities and/or autistic spectrum disorder--a systematic review*. Res Dev Disabil, 2014. **35**(3): p. 711-25.
46. Jost, B.C. and G.T. Grossberg, *The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study*. J Am Geriatr Soc, 1996. **44**(9): p. 1078-81.
47. Douglas, I.J. and L. Smeeth, *Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study*. Bmj, 2008. **337**: p. a1227.
48. Shin, J.Y., et al., *Risk of ischemic stroke with the use of risperidone, quetiapine and olanzapine in elderly patients: a population-based, case-crossover study*. J Psychopharmacol, 2013. **27**(7): p. 638-44.
49. *Dépression psychotique: cause et traitement dépression psychotique*. [cited 2021 12/08]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <http://depression.ooreka.fr/astuce/voir/309760/depression-psychotique>.
50. Green, A., et al., *Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis: two-year data*. 2006. **86**(1-3): p. 234-243.
51. Delay, J., P. Deniker, and J.M. Harl, [*Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP)*]. Ann Med Psychol (Paris), 1952. **110**(2 1): p. 112-7.
52. Frank J. Ayd, J., MD, FAPA and Barry Blackwell, MD, DPM *Discoveries in Biological Psychiatry in J.B.LIPPINCOTT COMPANY* 1970: Philadelphia/Toronto
53. Janssen, P.A.J.D.i.b.p., *The butyrophenone story*. 1970: p. 165-179.
54. Franck, N. and F.J.E.-P. Thibaut, *Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques*. 2005. **2**(4): p. 282-299.
55. Carlsson, A. and M.J.A.p.e.t. Lindqvist, *Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain*. 1963. **20**(2): p. 140-144.
56. Laborit, H., P. Huguenard, and R. Alluaume, [*A new vegetative stabilizer; 4560 R.P.*]. Presse Med, 1952. **60**(10): p. 206-8.
57. Delay, J. and P.J.C.R.d.C.M.e.C. Deniker, Paris, *Trente-huit cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP. Le Congrès des Al et Neurol de Langue Fr*. 1952.
58. Baldessarini, R.J.J.G. and G.s.t.p.b.o. therapeutics, *Drugs and the treatment of psychiatric disorders, psychosis and mania*. 2001: p. 485-520.
59. Colonna, L., M. Petit, and J.-P. Lépine, *Dictionnaire des neuroleptiques*. 1989: JB Baillière.
60. Sillamy, N., *Dictionnaire de la psychologie, Larousse Références*. 1995: Paris.
61. Millet, B., J. Vanelle, and J. Benyaya, *Prescrire les psychotropes: Abrégés*. 2010, Issy-les-Moulineaux: Editions ELSEVIER MASSON. p. 31.
62. Moulin, M. and A. Coquerel, *Abrégé de pharmacologie: les neuroleptiques*. . 2002, Masson.
63. Petit, P., *Antipsychotiques; Précis de psychopharmacologie médicale*. 2011: Sauramps médical.
64. Lambert, P.A. and L. Revol, *Classification of neuroleptics*. Compr Psychiatry, 1969. **10**(1): p. 50-8.
65. Kapsambelis, V. and D.J.E.m.-c.P. Ginestet, *Neuroleptiques*. 1997, paris: Elsevier/Masson.
66. Delay, J. and P. Deniker, *Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie: les nouveaux médicaments psychotropes*. 1961: Masson.

67. Bobon, J., et al., *Clinical classification of neuroleptics, with special reference to their antimanic, antiautistic, and ataraxic properties*. Compr Psychiatry, 1972. **13**(2): p. 123-31.
68. Senon, J.-L., D. Sechter, and D. Richard, *Mémento de thérapeutique psychiatrique*. 1996: Hermann.
69. Franck, N., F. Fromager, and F.J.E.P. Thibaut, *Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques*. 2015. **12**: p. 1-17.
70. M, B., *Médicaments: antipsychotiques. Le moniteur d'internat*. 3ème édition ed.
71. J-L., S. *les neuroleptiques*. 2002-2003 [cited 2021 24/06]; en lignr]. Available from: <http://senon.pagespersoorange.fr/Documentation/telechargement/2cycle/moduleD/neuroleptiques.pdf>
72. Dierick, M., et al., *Manuel de psychopharmacothérapie*. 2003: Academia Press.
73. *la toxicité des médicaments neuroleptiques-analytical* [cited 2021 21/07]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <https://www.analyticaltoxicologie.com/la-toxicite-des-medicaments-neuroleptiques/>.
74. *Pharmaco3an-neuroleptique 2019 Gharbi-pdf*. [cited 2021 24/07]; INTERNET:[en ligne]. Available from: univaemcy-education.com.
75. Olié, J.-P., J. Daléry, and J.-M. Azorin, *Médicaments antipsychotiques: évolution ou révolution?* 2001: ETICOM-Acanthe.
76. Mauri, M., et al., *Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update*. 2014. **13**: p. 1163.
77. Katzung, B.G. and G. Lagier, *Pharmacologie fondamentale et clinique*. 2000: Piccin.
78. Kim, H., et al., *Inhibitory effects of fruit juices on CYP3A activity*. 2006. **34**(4): p. 521-523.
79. Schein, J.R.J.A.o.p., *Cigarette smoking and clinically significant drug interactions*. 1995. **29**(11): p. 1139-1148.
80. Dahl, S., *Pharmakokinetik der neuroleptika*, in *Thioxanthene*. 1990, Springer. p. 25-36.
81. *les antipsychotiques (neuroleptiques)*. [cited 2021 17/06]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <https://www.farm.ucl.ac.be/cours-pharmacologie/2006-2007/Hermans/neuroleptiques.pdf>.
82. Fornaro, M., et al., *Atypical antipsychotics in the treatment of acute bipolar depression with mixed features: a systematic review and exploratory meta-analysis of placebo-controlled clinical trials*. 2016. **17**(2): p. 241.
83. Seeman, P., et al., *Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors*. 1976. **261**(5562): p. 717-719.
84. Muralidharan, K., et al., *Efficacy of second generation antipsychotics in treating acute mixed episodes in bipolar disorder: a meta-analysis of placebo-controlled trials*. 2013. **150**(2): p. 408-414.
85. Serretti, A., et al., *New antipsychotics and schizophrenia: a review on efficacy and side effects*. 2004. **11**(3): p. 343-358.
86. Abi-Dargham, A. and M.J.E.p. Laruelle, *Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies*. 2005. **20**(1): p. 15-27.
87. Pickar, D.J.T.L., *Prospects for pharmacotherapy of schizophrenia*. 1995. **345**(8949): p. 557-562.
88. Su, T.-P., et al., *D2 dopamine receptor occupancy: a crossover comparison of risperidone with clozapine therapy in schizophrenic patients*. 1997. **54**(10): p. 972-973.
89. Nikam, S.S. and A.K.J.C.o.i.i.d. Awasthi, *Evolution of schizophrenia drugs: a focus on dopaminergic systems*. 2008. **9**(1): p. 37-46.
90. Seeman, P., *Dopamine D2 receptors as treatment targets in schizophrenia*. Clin Schizophr Relat Psychoses, 2010. **4**(1): p. 56-73.
91. Susatia, F. and H.H.J.C.t.o.i.n. Fernandez, *Drug-induced parkinsonism*. 2009. **11**(3): p. 162-169.

92. Young, K.A., et al., *The role of mesocorticolimbic dopamine in regulating interactions between drugs of abuse and social behavior*. 2011. **35**(3): p. 498-515.
93. Haddad, P.M. and A.J.D. Wieck, *Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia*. 2004. **64**(20): p. 2291-2314.
94. Nielsen, J. and J.M.J.S.b. Meyer, *Risk factors for ileus in patients with schizophrenia*. 2012. **38**(3): p. 592-598.
95. Brooker, C., *Le corps humain: Étude, structure et fonction: le rôle infirmier dans la pratique Clinique*. 2^éédition ed. 2000, . Bruxelles De Boeck Supérieur.
96. Stahl, S.M.J.P.M.-S.F., *Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. . 4^éédition ed. 2010, paris. 608.
97. Calop, J., S. Limat, and C.J.P.c.e.t.l.-l.-M.E.M. Fernandez, *Association nationale des enseignants de pharmacie clinique: pathologie neurologique et psychiatrique*. 3^éédition ed. 2012.
98. Loewenguth, C., T. D'AMATO, and J.J.L.R.d.p. Dalery, *Neuroleptiques: Principes et règles d'utilisation*. 1996. **46**(6): p. 745-752.
99. Costentin, J., *Pharmacothérapie pratique à l'officine: l'essentiel*. 2004: Elsevier Masson.
100. Pierttre, D. *les neuroleptiques*. [cited 2021 29/07]; Available from: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:MQoAh0J86HwJ:https://www.adi.ph.org/ressource>.
101. *Règles de prescription des neuroleptiques*. [cited 2021 30/07]; INTERNET:[en ligne]. Available from: http://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_3503.pdf.
102. Stahl, S.M.J.P.M.-S.F., *Psychopharmacologie essentielle*. 2010.
103. Young, J., et al., *Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance*. 2010. **341**.
104. THOBOIS, S. and E.J.L.L.d.n. BROUSSOLLE, *Complications tardives des neuroleptiques*. 2002. **6**(8): p. 285-287.
105. FRANCK N., T.F., FROMAGER F. , *Surveillance d'un traitement par antipsychotique*. In: *Revue Psychiatrie*,. 2015. **12**(3): p. 1-23.
106. Wolf, M. and A.J.L.e. Villeneuve, *Side-effects of neuroleptics*. 1990. **16**(2): p. 111-124.
107. Gasman, I. and J.-F. Allilaire, *Psychiatrie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte*. 2009: Elsevier Masson.
108. MONTASTRUC, J.-L., et al., *Mouvements anormaux d'origine médicamenteuse: Mouvements anormaux*. 1997. **47**(10): p. 1109-1116.
109. Demily, C. and N.J.M. Franck, *Les neuroleptiques en médecine générale. Deuxième partie: effets indésirables et précautions d'emploi*. 2010. **6**(9): p. 407-415.
110. Abadie, P. and S.J.L.R.d.p. Dollfus, *Neuroleptiques: Principes et règles d'utilisation*. 1999. **49**(19): p. 2135-2144.
111. Associati, A.J.e.é., *DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux: Texte révisié*. 2003, Editions Masson.
112. Franck, N. and F.J.E.-P. Thibaut, *Modalités d'utilisation des neuroleptiques*. 2005. **2**(4): p. 300-339.
113. Guttrnacher, L., *Médicaments antipsychotiques (Neuroleptiques)*, in *Manuel Merck de Diagnostic et Thérapeutique; 2 1552. Édition française*. 1994. p. 1543.
114. Tribolet.S., P.C., *Guide pratique de psychiatrie. Edition Heures de France*. 1993, france.
115. *Antipsychotiques : Les points essentiels* [cited 2021 03/08]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels>
116. Dickson, R.A. and W.M.J.S.r. Glazer, *Neuroleptic-induced hyperprolactinemia*. 1999. **35**: p. S75-S86.

117. Kasper, S., et al., *Tardive dyskinesia: analysis of outpatients with schizophrenia from Africa and the Middle East, Asia, Central and Eastern Europe, and Latin America*. 2006. **81**(2-3): p. 139-143.
118. Wenzel-Seifert, K., M. Wittmann, and E.J.D.Ä.I. Haen, *QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes*. 2011. **108**(41): p. 687.
119. Montastruc, J., H. Bagheri, and J.J.L.P. Senard, *Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique: diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuses*. 2000. **14**(7): p. 164-169.
120. Edition, F.J.A.P.A., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 2013. **21**.
121. Durand, D.V., et al., *Dorosz Guide pratique des médicaments, 2009e éd*. 2008, Maloine.
122. Ravyn, D., et al., *CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence*. 2013. **149**(1-3): p. 1-14.
123. *Dictionnaire Vidal E.V.* France, Editor. 2017. p. 3648 pages.
124. Meltzer, H.Y., *What's atypical about atypical antipsychotic drugs?* *Curr Opin Pharmacol*, 2004. **4**(1): p. 53-7.
125. Stahl, S.M.J.J.o.C.P., *Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials*. 1999. **60**(10): p. 31-41.
126. Guelfi, J.-D. and F. Rouillon, *Manuel de psychiatrie*. 2007: Elsevier Masson.
127. Saoud, M., *La schizophrénie de l'adulte: des causes aux traitements*. 2006: (DEPRECIATED).
128. Dalery, J., T.d. Amato, and J. Guyotat, *La schizophrénie: recherches actuelles et perspectives*. 2^{ème} édition ed. 1995: Masson.
129. *Neuroleptiques*. [cited 2021 11/08]; INTERNET:[en ligne]. Available from: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:MQoAh0J86HwJ:https://www.adiph.org/ressources/documents-de-travail%3Ftask%3Ddownload%26file%3Dseb_media_file%26id%3D10177+&cd=1&hl=fr&ct=cInk&gl=dz.
130. *neuroleptiques.pdf* [cited 2021 11/08]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <http://www.farm.ucl.ac.be/cours-pharmacologie/2006-2007/Hermans/neuroleptiques.pdf>.
131. Samer, C., et al., *Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6: le Bon, l'Ultrarapide, l'Intermédiaire et le Lent*. 2004: p. 697-703.
132. Chang, A., et al., *Clozapine-induced fatal fulminant hepatic failure: a case report*. *Can J Gastroenterol*, 2009. **23**(5): p. 376-8.
133. *Psychologies.com. Dico Psycho* [cited 2021 10/08]; INTERNET:[en ligne]. Available from: Psychologies.com. Dico Psycho
134. *Accueil - Base de données publique des médicaments* [cited 2021 10/08]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>.
135. Stip, E., et al., *Les antipsychotiques injectables à action prolongée: avis d'experts de l'Association des médecins psychiatres du Québec*. 2011. **56**(6): p. 367-376.
136. *d156450d9d8fab76dd88935f0903977f.pdf*. [cited 2021 10/08]; INTERNET:[en ligne]. Available from: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d156450d9d8fab76dd88935f0903977f.pdf.
137. Balkau, B., et al., *The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study*. *Diabetes Metab*, 2003. **29**(5): p. 526-32.
138. Ford, E.S., W.H. Giles, and W.H. Dietz, *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Jama*, 2002. **287**(3): p. 356-9.
139. McEvoy, J.P., et al., *Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III*. *Schizophr Res*, 2005. **80**(1): p. 19-32.

140. Müller, B., Baciú, Dan, Saner, Hugo. *Gestion du risque cardiovasculaire en cas de troubles mentaux graves*. . 2010 [cited 2021 03/]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <https://www.google.com/search?q=gestion+du+risque+cardiovasculaire+schizophr%C3%A9nie&ie=utf8&oe=utf-8&aq=t&rls=org.mozilla:fr:official&client=firefox-a>.
141. Newman, S.C. and R.C. Bland, *Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study*. Can J Psychiatry, 1991. **36**(4): p. 239-45.
142. Saha, S., D. Chant, and J. McGrath, *A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time?* Arch Gen Psychiatry, 2007. **64**(10): p. 1123-31.
143. Gury, C., [*Schizophrenia, diabetes mellitus and antipsychotics*]. Encephale, 2004. **30**(4): p. 382-91.
144. Ryan, M.C., P. Collins, and J.H. Thakore, *Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(2): p. 284-9.
145. Richard-Devantoy, S. *Schizophrénie et syndrome métabolique* [cited 2021 03/07]; INTERNET:[en ligne]. Available from: <https://www.google.com/search?q=schizophr%C3%A9nie+et+syndrome+m%C3%A9tabolique&ie=utf8&oe=utf-8&aq=t&rls=org.mozilla:fr:official&client=firefox-a>.
146. Boulogne, A. and M.C. Vantighem, [*Epidemiological data and screening criteria of the metabolic syndrome*]. Presse Med, 2004. **33**(10): p. 662-5, 681.
147. Lameira, D., S. Lejeune, and J.-J. Mourad. *Le syndrome métabolique: son épidémiologie et ses risques*. in *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2008. Elsevier.
148. Ardern, C.I. and P.T.J.C.J.o.D. Katzmarzyk, *Geographic and demographic variation in the prevalence of the metabolic syndrome in Canada*. 2007. **31**(1): p. 34-46.
149. Hu, G., et al., *Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women*. Arch Intern Med, 2004. **164**(10): p. 1066-76.
150. Gomila, S. and J.J.M.e.n. Dallongeville, *Epidémiologie du syndrome métabolique en France*. 2003. **39**(2): p. 89-94.
151. Filali, K.B., et al., *P53 Prévalence et caractéristiques du syndrome métabolique chez les cardiaques*. 2010. **36**: p. A52.
152. Oueslati I, K.K., Hadj Ali Ben Abdallah N . , *Prévalence du syndrome métabolique chez les femmes après ménopause* .Ann Endocrinol. 2012. **73**: p. 413-414.
153. Weitzman, M., et al., *Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents*. Circulation, 2005. **112**(6): p. 862-9.
154. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique*. Mars 2005 [cited 2021 05/07]; INTERNET:[en ligne]. Available from: http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/da2c055ce7845afe44d7aaca7c3f4de8.txt.
155. Gautier, J.F. and F. Mauvais-Jarvis, [*Physical exercise and insulin sensitivity*]. Diabetes Metab, 2001. **27**(2 Pt 2): p. 255-60.
156. Diallo AM, D.M., Baldé NM, Diakité M, Baldé TA, Bah A, Kaké A, Camara A, Bah NM, Lokrou A. , *Prevalence and association of metabolic syndrome criteria in a type 2 diabetic population, in Guinea*. Médecine des maladies Métaboliques 2012. **6**: p. 542-5.
157. Fumeron, F., et al., *O62 Association d'un variant génétique de l'acétyl-CoA carboxylase beta avec le syndrome métabolique et le diabète de type 2 dans la cohorte DESIR*. 2013. **39**: p. A15.
158. Delgado-Lista, J., et al., *A gene variation (rs12691) in the CCAT/enhancer binding protein alpha modulates glucose metabolism in metabolic syndrome*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013. **23**(5): p. 417-23.
159. Phillips, C.M., et al., *Gene-nutrient interactions and gender may modulate the association between ApoA1 and ApoB gene polymorphisms and metabolic syndrome risk*. Atherosclerosis, 2011. **214**(2): p. 408-14.

160. Lamisse, F.J.O.B., *Ménopause et syndrome métabolique*. 2009. **20**(415): p. 12-13.
161. Beltrand, J. and C.L.J.C.d.N.e.d.D. Marchal, *Petit poids de naissance et risque métabolique chez l'adulte*. 2009. **44**(2): p. 91-95.
162. Cameron, A.J., J.E. Shaw, and P.Z. Zimmet, *The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2004. **33**(2): p. 351-75, table of contents.
163. Maumus, S., G. Siest, and S. Visvikis-Siest. *Une étude prospective de la prévalence du syndrome métabolique dans des familles françaises supposées saines: Importance du polymorphisme du TNF-alpha et de sa concentration plasmatique*. in *Annales pharmaceutiques françaises*. 2007. Elsevier.
164. Clark, L.T. and F. El-Atat, *Metabolic syndrome in African Americans: implications for preventing coronary heart disease*. *Clin Cardiol*, 2007. **30**(4): p. 161-4.
165. Benmohammed, K., et al., *P98 La relation entre le tabac et le syndrome métabolique existe-t-elle chez les adolescents?* 2012. **38**: p. A55.
166. Marmouch, H., et al., *P228 Tabac et Syndrome métabolique du diabétique de type 2*. 2010. **36**: p. A92-A93.
167. Clair, C., I. Berlin, and J.J.L.C.d.a. Cornuz, *Tabagisme: un facteur de risque pour le diabète de type 2*. 2014. **16**(1): p. 20-23.
168. Yéo-Tenena, Y.J.-M., et al., *Place des neuroleptiques atypiques dans la prise en charge médicamenteuse des schizophrénies du service d'hygiène mentale d'Abidjan*. 2008. **84**(5): p. 417-425.
169. van Dijk, S.J., et al., *A saturated fatty acid-rich diet induces an obesity-linked proinflammatory gene expression profile in adipose tissue of subjects at risk of metabolic syndrome*. *Am J Clin Nutr*, 2009. **90**(6): p. 1656-64.
170. Risérus, U., W.C. Willett, and F.B. Hu, *Dietary fats and prevention of type 2 diabetes*. *Prog Lipid Res*, 2009. **48**(1): p. 44-51.
171. Melanson, E.L., A. Astrup, and W.T. Donahoo, *The relationship between dietary fat and fatty acid intake and body weight, diabetes, and the metabolic syndrome*. *Ann Nutr Metab*, 2009. **55**(1-3): p. 229-43.
172. Battu, C.J.A.P., *La prise en charge nutritionnelle d'un adulte atteint de diabète de type 2*. 2014. **53**(533): p. 57-60.
173. Babio, N., et al., *Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009. **19**(8): p. 563-70.
174. Seyssel, K., et al., *Fructose overfeeding in first-degree relatives of type 2 diabetic patients impacts energy metabolism and mitochondrial functions in skeletal muscle*. *Mol Nutr Food Res*, 2016. **60**(12): p. 2691-2699.
175. Tappy, L., et al., *La consommation de fructose est-elle associée au syndrome métabolique?* 2012. **47**(2): p. 78-84.
176. Chevalier, N. and P. Fénelichel, *Endocrine disruptors: new players in the pathophysiology of type 2 diabetes?* *Diabetes Metab*, 2015. **41**(2): p. 107-15.
177. Nalbone, G., et al., *L'exposition humaine au bisphéno1 A: un facteur de risque environnemental des maladies métaboliques et cardiovasculaires*. 2011. **3**(1): p. 42-51.
178. Ferjani, W., et al., *Relation entre l'homocystéine et la créatinine sanguines chez des sujets atteints de syndrome métabolique et association entre l'hyperhomocystéinémie et le syndrome métabolique*. 2011. **26**(5-6): p. 244-249.
179. Kaffel, N., et al., *P29 Impact de la stéatose hépatique non alcoolique sur le syndrome métabolique et le risque cardiovasculaire: étude comparative de 140 cas*. 2008. **34**: p. H49-H50.
180. Delarue, J., G. Allain, and S.J.N.c.e.m. Guillermin, *Le syndrome métabolique*. 2006. **20**(2): p. 114-117.
181. De Lorenzo, A., et al., *Normal-weight obese syndrome: early inflammation?* *Am J Clin Nutr*, 2007. **85**(1): p. 40-5.

182. Després, J.P. and I. Lemieux, *Abdominal obesity and metabolic syndrome*. Nature, 2006. **444**(7121): p. 881-7.
183. Després, J.P., I. Lemieux, and D. Prud'homme, *Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients*. Bmj, 2001. **322**(7288): p. 716-20.
184. !!! INVALID CITATION !!! [184, 185].
185. Jullien, D. *Physiopathologie du syndrome métabolique*. in *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2008. Elsevier.
186. Pischon, T., et al., *Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men*. Jama, 2004. **291**(14): p. 1730-7.
187. Berg, A.H., T.P. Combs, and P.E. Scherer, *ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism*. Trends Endocrinol Metab, 2002. **13**(2): p. 84-9.
188. Vykoukal, D. and M.G. Davies, *Vascular biology of metabolic syndrome*. J Vasc Surg, 2011. **54**(3): p. 819-31.
189. Kaur, J.J.C.r. and practice, *A comprehensive review on metabolic syndrome*. 2014. **2014**.
190. Combs, T.P., et al., *Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin*. Diabetes, 2003. **52**(2): p. 268-76.
191. Lihn, A.S., et al., *Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects*. Mol Cell Endocrinol, 2004. **219**(1-2): p. 9-15.
192. Kim, M.J., et al., *Adiponectine et syndrome métabolique*. 2006. **21**(1): p. 1-7.
193. Fève, B., J.-P. Bastard, and H.J.C.r.b. Vidal, *Les relations entre obésité, inflammation et insulino-résistance: acquisitions récentes*. 2006. **329**(8): p. 587-597.
194. Djiane, J., L. Attig, and L.J.C.d.N.e.d.D. Abdennebi-Najar, *Role of perinatal leptin in metabolic programming and susceptibility to the development of obesity*. 2009. **44**(2): p. 85-90.
195. Lyon, C.J., R.E. Law, and W.A.J.E. Hsueh, *Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis*. 2003. **144**(6): p. 2195-2200.
196. Mohamed-Ali, V., J.H. Pinkney, and S.W. Coppack, *Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. **22**(12): p. 1145-58.
197. Kern, P.A., et al., *Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression*. Diabetes, 2003. **52**(7): p. 1779-85.
198. Yudkin, J.S., et al., *Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?* Atherosclerosis, 2000. **148**(2): p. 209-14.
199. Steppan, C.M., et al., *The hormone resistin links obesity to diabetes*. Nature, 2001. **409**(6818): p. 307-12.
200. Ridker, P.M., P.W. Wilson, and S.M. Grundy, *Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk?* Circulation, 2004. **109**(23): p. 2818-25.
201. Wannamethee, S.G., et al., *The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men*. Atherosclerosis, 2005. **181**(1): p. 101-8.
202. C, P. *La régulation de la glycémie*. . [cited 2021 01/08]; INTERNET:[en ligne]. Available from: http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p239/Physio_L3_glycemie_2013.pdf.
203. Bruno, V.x.E.s., *Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2*. Nutrition clinique et métabolisme, 2007. **713**(0985-0562): p. 1-61.
204. Brunt, E.M., *Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology*. Semin Liver Dis, 2001. **21**(1): p. 3-16.
205. Lejeune, H. and A.J.S. Descazeaud, *Le syndrome métabolique: épidémiologie et physiopathologie*. 2007. **16**: p. S1-S5.
206. Verges, B.J.N.c.e.m., *Pathophysiology of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome or type 2 diabetes mellitus*. 2007. **21**(1): p. 9-16.
207. Olofsson, S.O., P. Stillemark-Billton, and L. Asp, *Intracellular assembly of VLDL: two major steps in separate cell compartments*. Trends Cardiovasc Med, 2000. **10**(8): p. 338-45.

208. Harte, A., et al., *Insulin-mediated upregulation of the renin angiotensin system in human subcutaneous adipocytes is reduced by rosiglitazone*. *Circulation*, 2005. **111**(15): p. 1954-61.
209. Pausova, Z., *From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006. **15**(2): p. 173-8.
210. Phelan, S., et al., *Impact of weight loss on the metabolic syndrome*. *Int J Obes (Lond)*, 2007. **31**(9): p. 1442-8.
211. Frija-Orvoën, E.J.R.d.p.c., *Which complementary studies and metabolic monitoring must be performed in OSAS? For which patients?* 2009. **65**(4): p. 254-260.
212. Coughlin, S.R., et al., *Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome*. *Eur Heart J*, 2004. **25**(9): p. 735-41.
213. Gagnadoux, F., et al., *Apnées du sommeil, syndrome métabolique et risque cardiovasculaire: données de la cohorte sommeil des Pays de la Loire*. 2017. **73**(6): p. 299-305.
214. Traxer, O., et al., *Syndrome métabolique et lithiase urinaire. Une notion nouvelle pour l'urologue*. 2008. **18**(12): p. 828-831.
215. Haymann, J.-P.J.P.e.U.-F., *Le syndrome métabolique: facteur de risque de la maladie lithiasique: Metabolic syndrome: risk factor for urolithiasis*. 2008. **18**(3): p. F22-F24.
216. Friedman, S.L., et al., *Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies*. *Nat Med*, 2018. **24**(7): p. 908-922.
217. Bedossa, P., et al., *Systematic review of bariatric surgery liver biopsies clarifies the natural history of liver disease in patients with severe obesity*. *Gut*, 2017. **66**(9): p. 1688-1696.
218. Safi, S., et al., *Prévalences et caractéristiques générales des stéatopathies non alcooliques du foie chez les marocains diabétiques de type 2*. 2012. **47**(1): p. 50-56.
219. Anty, R., et al., *Les stéatopathies métaboliques: conséquences hépatiques du syndrome métabolique*. 2007. **31**(12): p. 1127-1134.
220. Pitteloud, N., et al., *Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(7): p. 1636-42.
221. Allan, C.A., B.J. Strauss, and R.I. McLachlan, *Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men*. *Int J Impot Res*, 2007. **19**(5): p. 448-57.
222. Feldman, H.A., et al., *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study*. *J Urol*, 1994. **151**(1): p. 54-61.
223. Punjabi, N.M., et al., *Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance*. *Respir Physiol Neurobiol*, 2003. **136**(2-3): p. 167-78.
224. Kim, J.A., et al., *Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms*. *Circulation*, 2006. **113**(15): p. 1888-904.
225. Bendriss, L., et al. *Intérêt de la microalbuminurie au sein du syndrome métabolique dans la prédiction des évènements cardiovasculaires. Étude prospective à propos de 78 cas*. in *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2012. Elsevier.
226. Solbu, M.D., et al., *Albuminuria, metabolic syndrome and the risk of mortality and cardiovascular events*. *Atherosclerosis*, 2009. **204**(2): p. 503-8.
227. Chen, J., et al., *The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults*. *Ann Intern Med*, 2004. **140**(3): p. 167-74.
228. Klausen, K.P., et al., *The association between metabolic syndrome, microalbuminuria and impaired renal function in the general population: impact on cardiovascular disease and mortality*. *J Intern Med*, 2007. **262**(4): p. 470-8.
229. Isomaa, B., et al., *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome*. *Diabetes Care*, 2001. **24**(4): p. 683-9.
230. Obunai, K., S. Jani, and G.D. Dangas, *Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome*. *Med Clin North Am*, 2007. **91**(6): p. 1169-84, x.
231. Lakka, H.M., et al., *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men*. *Jama*, 2002. **288**(21): p. 2709-16.
232. Hansel, B., J. Bastard, and E.J.E.-n. Bruckert, *Syndrome métabolique*. 2011.

233. Sattar, N., et al., *Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study*. *Circulation*, 2003. **108**(4): p. 414-9.
234. Kohli, P. and P. Greenland, *Role of the metabolic syndrome in risk assessment for coronary heart disease*. *Jama*, 2006. **295**(7): p. 819-21.
235. de la Iglesia, R., et al., *Dietary Strategies Implicated in the Prevention and Treatment of Metabolic Syndrome*. *Int J Mol Sci*, 2016. **17**(11).
236. Andreelli, F. and O. Ziegler. *Comment prendre en charge le syndrome métabolique?* in *Annales d'endocrinologie*. 2005. Elsevier.
237. Kaddissy, G. and N.J.K. Lattouf, la revue, *Intégration de l'activité aquatique rythmée et régulière au quotidien des femmes en période de ménopause et son rôle dans la prévention du syndrome métabolique: Daily integration of the regular aquatic rhythmic activity in women's life during menopause and its role in the prevention of the metabolic syndrome*. 2011. **11**(118): p. 48-53.
238. Nasrallah, H.A. and T. Mulvihill, *Iatrogenic disorders associated with conventional vs. atypical antipsychotics*. *Ann Clin Psychiatry*, 2001. **13**(4): p. 215-27.
239. Reaven, G.M., *The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment*. *Annu Rev Nutr*, 2005. **25**: p. 391-406.
240. Calabrese, J.R., et al., *A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group*. *J Clin Psychiatry*, 2000. **61**(11): p. 841-50.
241. Biotteau, M., et al. *Troubles métaboliques induits par les neuroleptiques atypiques: revue de littérature*. in *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2008. Elsevier.
242. DeNayer, A., et al., *Troubles métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques: consensus belge sur la conduite à tenir*. 2007. **33**(2): p. 197-202.
243. Tschoner, A., et al., *Metabolic side effects of antipsychotic medication*. *Int J Clin Pract*, 2007. **61**(8): p. 1356-70.
244. Hanssens, L., et al., *Le cerveau au centre des régulations métaboliques: anomalies chez les patients schizophrènes traités par antipsychotiques atypiques*. 2008. **63**(5-6): p. 417-23.
245. Calop, J., S. Limat, and C.J.P.c.e.t.l.-I.-M.E.M. Fernandez, *Association nationale des enseignants de pharmacie clinique*. 2012.
246. Foley, D.L. and K.I. Morley, *Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis*. *Arch Gen Psychiatry*, 2011. **68**(6): p. 609-16.
247. Leucht, S., et al., *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis*. *Lancet*, 2013. **382**(9896): p. 951-62.
248. Rummel-Kluge, C., et al., *Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis*. *Schizophr Res*, 2010. **123**(2-3): p. 225-33.
249. Wetterling, T. and H.E. Müssigbrodt, *Weight gain: side effect of atypical neuroleptics?* *J Clin Psychopharmacol*, 1999. **19**(4): p. 316-21.
250. LE GUILLOUZIC, D.J.L.L.d.p., *Le syndrome métabolique chez les patients traités par antipsychotiques: Pathologies somatiques dans la schizophrénie*. 2010. **6**(6): p. 189-194.
251. Fève, B.J.M.C.E.D., *Effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des antipsychotiques*. 2012. **56**: p. 16-20.
252. Gauthé, M., et al., *Évaluation des troubles du métabolisme induits par les antipsychotiques atypiques chez les patients schizophrènes*. 2005. **31**(1): p. 18-23.
253. Narasimhan, M. and S.B.J.P.T. Bailey, *Schizophrenia, metabolic syndrome, and antipsychotics: challenges, controversies, and clinical management*. 2008. **25**(3): p. 77-77.
254. Allison, D.B., et al., *Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis*. *Am J Psychiatry*, 1999. **156**(11): p. 1686-96.
255. Parsons, B., et al., *Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis*. *Schizophr Res*, 2009. **110**(1-3): p. 103-10.

256. Simon, V., R. van Winkel, and M. De Hert, *Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review*. J Clin Psychiatry, 2009. **70**(7): p. 1041-50.
257. Solida, A., et al., *Syndrome métabolique et antipsychotiques atypiques: recommandations et prise en charge clinique*. 2011. **87**(9): p. 715-724.
258. Kahn, R.S., et al., *Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial*. Lancet, 2008. **371**(9618): p. 1085-97.
259. Curtis, L., J. Bartolomei, and M.J.S.A.F.N.U.P. Merlo, *Le syndrome métabolique chez le patient sous traitement antipsychotique: un défi pour le psychiatre-psychothérapeute*. 2008. **159**(1): p. 7-15.
260. Flamand-Villeneuve, J.J.P., *Les perturbations métaboliques liées à la prise d'antipsychotiques de seconde génération: revue de littérature et prise en charge*. 2010. **43**(2).
261. Kraus, T., et al., *Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs*. Am J Psychiatry, 1999. **156**(2): p. 312-4.
262. Smogur, M.J.P.-F., *Antipsychotiques et prise de poids*. 2009. **36**(2): p. 5-8.
263. Basile, V.S., et al., *Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle*. J Clin Psychiatry, 2001. **62 Suppl 23**: p. 45-66.
264. McIntyre, R.S., D.A. Mancini, and V.S. Basile, *Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain*. J Clin Psychiatry, 2001. **62 Suppl 23**: p. 23-9.
265. Zhang, Z.J., et al., *Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia*. Br J Psychiatry, 2004. **184**: p. 58-62.
266. Cavazzoni, P., et al., *A pharmacoepidemiological study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States*. 2002(12): p. 260.
267. Smith, M., et al., *First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis*. Br J Psychiatry, 2008. **192**(6): p. 406-11.
268. Thonnard-Neumann, E., *Phenothiazines and diabetes in hospitalized women*. Am J Psychiatry, 1968. **124**(7): p. 978-82.
269. Albaugh, V.L., et al., *A double blind, placebo-controlled, randomized crossover study of the acute metabolic effects of olanzapine in healthy volunteers*. PLoS One, 2011. **6**(8): p. e22662.
270. Teff, K.L., et al., *Antipsychotic-induced insulin resistance and postprandial hormonal dysregulation independent of weight gain or psychiatric disease*. Diabetes, 2013. **62**(9): p. 3232-40.
271. Newcomer, J.W. and D.W. Haupt, *The metabolic effects of antipsychotic medications*. Can J Psychiatry, 2006. **51**(8): p. 480-91.
272. Malhotra, A.K., et al., *Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain*. Arch Gen Psychiatry, 2012. **69**(9): p. 904-12.
273. Ishizuka, T., et al., *A role of the histaminergic system for the control of feeding by orexigenic peptides*. Physiol Behav, 2006. **89**(3): p. 295-300.
274. Fountaine, R.J., et al., *Increased food intake and energy expenditure following administration of olanzapine to healthy men*. Obesity (Silver Spring), 2010. **18**(8): p. 1646-51.
275. Scheen, A., R. van Winkel, and M.J.M.d.m.M. De Hert, *Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques*. 2008. **2**(6): p. 593-599.
276. Koro, C.E., et al., *An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients*. Arch Gen Psychiatry, 2002. **59**(11): p. 1021-6.
277. Wirshing, D.A., et al., *The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels*. J Clin Psychiatry, 2002. **63**(10): p. 856-65.

278. Meyer, J.M., *A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year.* J Clin Psychiatry, 2002. **63**(5): p. 425-33.
279. Kato, M.M. and P.J. Goodnick, *Antipsychotic medication: effects on regulation of glucose and lipids.* Expert Opin Pharmacother, 2001. **2**(10): p. 1571-82.
280. Gaulin, B.D., et al., *Clozapine-associated elevation in serum triglycerides.* Am J Psychiatry, 1999. **156**(8): p. 1270-2.
281. De Hert, M., et al., *Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review.* Schizophr Res, 2008. **101**(1-3): p. 295-303.
282. Correll, C.U., et al., *Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study.* JAMA Psychiatry, 2014. **71**(12): p. 1350-63.
283. Meyer, J.M., *Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia.* J Clin Psychopharmacol, 2001. **21**(4): p. 369-74.
284. Domon, S.E. and J.C. Webber, *Hyperglycemia and hypertriglyceridemia secondary to olanzapine.* J Child Adolesc Psychopharmacol, 2001. **11**(3): p. 285-8.
285. Nguyen, M. and T. Murphy, *Olanzapine and hypertriglyceridemia.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2001. **40**(2): p. 133.
286. Osser, D.N., D.M. Najarian, and R.L. Dufresne, *Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels.* J Clin Psychiatry, 1999. **60**(11): p. 767-70.
287. Henderson, D.C., et al., *Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study.* Am J Psychiatry, 2000. **157**(6): p. 975-81.
288. Lund, B.C., et al., *Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach.* Arch Gen Psychiatry, 2001. **58**(12): p. 1172-6.
289. Ananth, J., et al., *Atypical antipsychotic drug use and diabetes.* Psychother Psychosom, 2002. **71**(5): p. 244-54.
290. Casey, D.E., *Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs.* J Clin Psychiatry, 2004. **65 Suppl 18**: p. 27-35.
291. Kane, J.M., et al., *Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder.* J Clin Psychiatry, 2002. **63**(9): p. 763-71.
292. Marder, S.R., et al., *Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials.* Schizophr Res, 2003. **61**(2-3): p. 123-36.
293. Pigott, T.A., et al., *Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study.* J Clin Psychiatry, 2003. **64**(9): p. 1048-56.
294. Rein, W., C. Coulouvrat, and L. Dondey-Nouvel, *Safety profile of amisulpride in short- and long-term use.* Acta Psychiatr Scand Suppl, 2000. **400**: p. 23-7.
295. Fleischhacker, W.W., et al., *Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial.* Int J Neuropsychopharmacol, 2013. **16**(5): p. 987-95.
296. Birkenaes, A.B., et al., *Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions.* J Clin Psychopharmacol, 2008. **28**(2): p. 132-7.
297. Stahl, S.M., L. Mignon, and J.M. Meyer, *Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk?* Acta Psychiatr Scand, 2009. **119**(3): p. 171-9.
298. Kane, J.M., et al., *Metabolic effects of treatment with atypical antipsychotics.* J Clin Psychiatry, 2004. **65**(11): p. 1447-55.
299. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.* Circulation, 2002. **106**(25): p. 3143-421.

300. Patel, V. and A.J.B.o.t.W.H.O. Kleinman, *Poverty and common mental disorders in developing countries*. 2003. **81**: p. 609-615.
301. Allal-Elasmi, M., et al., *The metabolic syndrome: prevalence, main characteristics and association with socio-economic status in adults living in Great Tunis*. *Diabetes Metab*, 2010. **36**(3): p. 204-8.
302. Hong, Y., et al., *Familial clustering of insulin and abdominal visceral fat: the HERITAGE Family Study*. 1998. **83**(12): p. 4239-4245.
303. *ALD n°23 - Schizophrénies INTERNET*: [en ligne]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_565630/fr/ald-n23-schizophrenies.
304. Mitchell, A.J., et al., *Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—a systematic review and meta-analysis*. 2013. **39**(2): p. 306-318.
305. Baylé, F.-J., et al., *Prise en charge médicamenteuse de l'anxiété chez le patient souffrant de schizophrénie*. 2011. **37**: p. S83-S89.
306. Bak, M., et al., *Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis*. 2014. **9**(4): p. e94112.
307. Pillinger, T., et al., *Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis*. 2020. **7**(1): p. 64-77.

Résumé :

Les antipsychotiques, de première et de deuxième génération, sont connus pour induire, chez les patients souffrant de pathologie psychiatrique, un gain pondérale et des perturbations du métabolisme glucidique et lipidique. Ces modifications métaboliques s'ajoutent aux facteurs de risque intrinsèques (âge, sexe, diabète..) et extrinsèques de la maladie (hygiène de vie, alimentation, tabac..) pour augmenter le risque de complications cardio-métaboliques.

Une étude transversale observationnelle à visée comparative a été réalisée au niveau de service de psychiatrie CHU Tlemcen, afin de comparer la fréquence d'apparition du syndrome métabolique liée à la prise des antipsychotiques conventionnels versus atypiques. A cet égard, 119 patients ont été recrutés (moyen d'âge est de 39,61%), 76 ont reçu des ASG (64%) et 43 patients sous NLP (36%). Chez les sujets traités par les antipsychotiques atypiques, la fréquence du syndrome métabolique (40%) était statistiquement plus importante que celle retrouvés chez ceux traités par les antipsychotiques conventionnels (14%) (Odds Ratio de 2,62 et IC à 95% = [1,21, 5,65]).

En conclusion, un suivi clinico-biologique ainsi qu'une prise en charge précoce des perturbations métaboliques sont nécessaires chez ces patients.

Mots clés : maladie psychiatrique, antipsychotiques, syndrome métabolique.

ملخص :

من المعروف أن الجيل الأول والثاني من مضادات الذهان تؤدي إلى زيادة الوزن واضطراب التمثيل الجلوسيدي و الدهني لدى المرضى الذين يعانون من الأمراض العقلية و النفسية. وتضاف هذه التغيرات الأيضية إلى عوامل الخطر الداخلية (العمر، الجنس، السكري، الخ) و الخارجية منها لزيادة خطر المضاعفات القلبية و الأيضية. أجريت دراسة رصد مقارنة شاملة لعدة قطاعات على مستوى قسم الطب العقلي و النفسي مستشفى تلمسان لمقارنة وتيرة ظهور متلازمة الأيض نتيجة تناول مضادات الذهان التقليدية وغير التقليدية. وفي هذا الصدد، تم تعيين 119 مريضاً، تلقى 76 منهم علاجاً غير نمطي (64%) و تلقى 43 مريضاً علاجاً تقليدياً (36%). الأشخاص الذين عولجوا بمضادات الذهان غير النمطية، كانت متلازمة الأيض (40%) أعلى بشكل ثابت من أولئك الذين عولجوا بمضادات الذهان التقليدية (14%). أهداف التنمية المستدامة 2.62 ونسبة IC إلى [1.21, 5.65] = 95%.

في الختام، المتابعة البيولوجية السريرية والعلاج المبكر للاضطرابات الأيضية ضرورية لهؤلاء المرضى.

الكلمات الرئيسية: الأمراض العقلية و النفسية، مضادات الذهان، متلازمة الأيض.

Abstract:

Antipsychotics, first and second generation, are known to induce weight gain and disturbances in carbohydrate and lipid metabolism in patients suffering from psychiatric pathology; these metabolic changes are in addition to intrinsic (age, sex, diabetes ..) and extrinsic risk factors (lifestyle, diet, tobacco ..) to increase the risk of cardio-metabolic complications.

A cross-sectional observational study with a comparative aim was carried out at the psychiatric department of UHC Tlemcen, in order to compare the occurrence of the metabolic syndrome related to the intake of conventional and atypical antipsychotics. For that, 119 patients were recruited (mean age 39, 61%), 76 received ASG (64%) and 43 patients under NLP (36%). In subjects treated with atypical antipsychotics, the frequency of metabolic syndrome (40%) was statically greater than that found in those treated with conventional antipsychotics (14%) (Odds Ratio of 2.62 and 95% CI = [1.21, 5.65]).

In conclusion, clinical and biological monitoring as well as early management of metabolic disturbances is necessary in these patients.

Keywords: psychiatric illness, antipsychotics, metabolic syndrome.