

UNIVERSITE  
ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTE DE MEDECINE  
DR. B. BENZERDJEB



جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب

## MEMOIRE

Pour l'obtention du diplôme  
de Docteur en Pharmacie

Présenté par :  
M<sup>elle</sup> Amina Hadjila  
M<sup>elle</sup> Wafaa Bouterfas

**Intitulé :**

Cardiotoxicité et prise d'antipsychotiques: évaluation de l'allongement de l'intervalle QT  
chez les malades psychotiques hospitalisés au niveau du service de psychiatrie du CHU  
Tlemcen

*Soutenu le 03/07/2012, devant le jury composé de :*

**Président:**

A.GHAFFOUR

Professeur à l'université de Tlemcen.

**Membres:**

B.BENABADJI

Chef service de microbiologie.

H.BOUCIF

Maître assistant en psychiatrie.

N. CHAABNI

Maître assistant en épidémiologie.

**Encadreur:**

R.BENOSMANE

Chef service de psychiatrie.

*La vie est courte, la science est longue, l'occasion fugitive, le jugement difficile. Il faut non seulement faire soi-même ce qui convient, mais encore faire que le malade, les assistants et les choses extérieures y concourent ».*

HIPPOCRATE

## **REMERCIEMENTS:**

On tient à remercier sincèrement Monsieur R.BENOSMANE, qui nous a permis de bénéficier de son encadrement. Les conseils qu'il nous a prodigués, la patience, la confiance qu'il nous a témoignés ont été déterminants dans la réalisation de notre travail de recherche. Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants durant les années des études.

## **REMERCIEMENTS:**

On exprime toute notre gratitude et reconnaissance à Mr A. GI-IAFFOUR, professeur à l'université de Tlemcen et chef service du centre de transfusion sanguine, pour l'intérêt porté à notre formation et en acceptant de participer au jury en tant que président.

On exprime toute notre gratitude à:

[\* B. BENABADJI , Chef service de microbiologie.

Mr H.BOUCIF, Maître assistant en psychiatrie.

Mme N. CI-IAABNI, Maître assistant en épidémiologie.

pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant de participer au jury.

## REMERCIEMENTS:

Ce mémoire n'aurait pas été possible sans l'intervention, consciente, d'un grand nombre de personnes.

**Docteur Boucif qui nous a largement aidés dans l'interprétation des ECG.**

les résidents de psychiatrie:

A.Hadjij ; A. Daffi ;B. Bensaid; D. Safi-Bensiimane; F. Boudjemaa; N. Bouchenak; N. Fekkar; S. Saidi; W. Beddou. Et qui nous ont largement aidés pour le recrutement des patients, en nous donnant généreusement toutes les informations qui nous intéressent sur les patients.

Le personnel de psychiatrie:

Les infirmiers et les agents de sécurité qui étaient toujours auprès de nous lors de la réalisation de notre partie pratique.

Le personnel administratif:

Les secrétaires : A.Abdessalem, K.Hidayat, D.Fadia, M.Habiba, ainsi que les autres.

Les surveillants médicaux: B.Zoulikha, R.Madani.

Et qui ont contribué à nous fournir les dossiers et les coordonnées des patients.

Les médecins épidémiologistes:

Dr. Chaabni,Dr Henaoui et Dr.Regagba qui ont fournis un effort très précieux et très généreux dans le traitement de nos résultats pratiques

L'informaticien qui nous a largement aider et nous a consacré beaucoup de temps et d'effort inoubliable.

A toute ces personnes, on exprime **nos remerciements** les plus sincères et notre très forte reconnaissance pour le temps et l'effort qu'ils nous ont consacré.

## DEDICACES

Aux deux personnes que j'ai tant aimé qu'elles assistent à ma soutenance: la regrettée ma chère grande-mère.

On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination. Les six ans de cursus m'ont permis de bien comprendre la signification de cette phrase toute simple. Ce parcours, en effet, ne s'est pas réalisé sans défis et sans soulever de nombreuses questions pour lesquelles les réponses nécessitent de longues heures de travail.

Je tiens à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la foi et de m'avoir permis d'en arriver là.

Ce travail, et bien au-delà, je le dois à mes très chers parents qui m'ont fourni au quotidien un soutien et une confiance sans faille et de ce fait, je ne saurais exprimer ma gratitude seulement par des mots. Que dieu vous protège et vous garde pour nous.

A ma précieuse soeur Sarah, les mots ne peuvent résumer ma reconnaissance et mon amour à ton égard.

A mes trois frères que j'aime tant.

A mon binôme Wafaa qui m'a beaucoup encouragé.

A mes adorables amies, Amel, Meriem, Naziha pour leur fidélité.

A toute ma promo avec laquelle j'ai partagé mes moments de joie et de bonheur.

A tous ceux qui me sont chers.

Que toute personne m'ayant aidé de près ou de loin, physiquement ou moralement trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

## SOMMAIRE

Introduction Générale.....	01
<b>Chapitre I</b>	
Pharmacologie Des Antipsychotiques.....	03
Généralités .....	03
Classification Des Neuroleptiques .....	03
Classification Selon Les Effets Cliniques .....	04
Classification Selon La Structure Chimique .....	05
Pharmacodynamie.....	07
Rappel Sur La Théorie Dopaminergique De La Schizophrénie.....	07
Rappel Sur Les Voies Dopaminergiques .....	08
IndicationsThérapeutiques .....	11
Pharmacocinétique.....	12
<b>Chapitre II</b>	
EffetsIndésirables .....	17
Introduction.....	17
Effets Extrapiramidaux Précoces .....	18
Effets Extrapiramidaux Tardifs .....	21
Effets Indésirables Métaboliques Et Endocriniens.....	24
Effets Indésirables Psychiques Et Cognitifs.....	31
Effets Indésirables Neurovégétatifs.....	33
Effets Indésirables Cardiaques.....	35
EffetsHématologiques .....	36
Effets Digestifs, Hépatiques Et Biliaires .....	37
EffetsDermatologiques .....	37
EffetsOculaires .....	37
SyndromeDe Sevrage .....	38
Tératogénicité.....	38
Contre -Indications Des Neuroleptiques.....	39
Surdoses D'antipsychotiques .....	39
<b>Chapitre III</b>	
ElectrophysiologieCardiaque .....	41

## SOMMAIRE

Le système de conduction et le stimulateur cardiaque .....	41.
La physiologie de la contraction du muscle cardiaque.....	42
L'Électrocardiogramme ... ..	44
Définition de l'intervalle QT.....	46
Données sur l'intervalle QT .....	47
Electrocardiographe.....	48
<b>Chapitre IV</b>	
Cardiotoxicité des antipsychotiques : revue de la littérature.....	50
Introduction.....	50
Mortalité et surmortalité en milieu psychiatrique .....	50
Définition du syndrome QT long acquis médicamenteux .....	53
«L'affaire QT» une alerte tardive <sup>7</sup> .....	55
Mécanismes de l'allongement de l'intervalle QT par les antipsychotiques .....	57
Les antipsychotiques en cause : données de la littérature .....	60
Facteurs de risque .....	66
Réserve de repolarisation.....	68
Prévention.....	68
<b>Chapitre V</b>	
Partie pratique .....	69
Introduction.....	69
But de l'étude .....	70
Matériel et méthode .....	70
<b>Chapitre VI</b>	
Résultats.....	79
Introduction.....	79
description de la population d'étude .....	79
Description des résultats de l'étude .....	87
<b>Chapitre VII</b>	
Discussion.....	
Conclusion.....	101

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 01:</b> Rappel sur les voies dopaminergiques.....	08
<b>Figure 02:</b> Système de conduction du coeur. Les flèches indiquent le trajet de l'influx dans les oreillettes.....	41
<b>Figure 03:</b> influx (potentiel d'action) dans une fibre contractile ventriculaire. Le potentiel membranaire de repos est d'environ -90 m V.....	43
<b>Figure 04 :</b> Electrocardiogramme ECG.....	45
<b>Figure 05:</b> exemple d'un tracé ECG ou les 12 dérivation apparaissent.....	47
<b>Figure 06 :</b> les 12 dérivation de l'ECG.....	49
<b>Figure 07 :</b> les différentes phases du potentiel d'action d'un myocyte ventriculaire.....	57
<b>Figure 08 :</b> Représentation des différents courants ioniques transmembranaires.....	58
<b>Figure 09:</b> Schéma du canal potassique I <sub>kr</sub> .....	58
<b>Figure 10 :</b> augmentation du QT obtenu par rapport au temps contrôle. Tous les médicaments ont été testés à la concentration de 0,5 μmol/l.....	61
<b>Figure 11:</b> exemple d'un tracé ECG ou les 12 dérivation apparaissent.....	77
<b>Figure 12 :</b> schéma illustrant la technique de mesure de l'intervalle QT.....	78
<b>Figure 13 :</b> répartition des patients selon le sexe.....	79
<b>Figure 14 :</b> répartition des patients selon la tranche d'âge.....	79
<b>Figure 15 :</b> répartition de la population en fonction du sexe et des tranches d'âge.....	80
<b>Figure 16 :</b> répartition des patients selon l'état marital.....	80
<b>Figure 17 :</b> répartition des patients selon les habitudes toxiques.....	81
<b>Figure 18 :</b> Répartition des patients selon le diagnostic à l'entrée.....	81
<b>Figure 19 :</b> Répartition des patients selon les ANTC de prise des antipsychotiques.....	82
<b>Figure 20 :</b> répartition des patients selon le type de traitement reçu.....	82
<b>Figure 21:</b> Répartition des patients selon l'association antipsychotique prise.....	83
<b>Figure 22 :</b> répartition des patients selon le traitement non antipsychotique associé.....	83
<b>Figure 23 :</b> Répartition des patients selon l'état initial du QTc.....	84
<b>Figure 24 :</b> Répartition des patients selon le QTc final et le sexe.....	84
<b>Figure 25 :</b> répartition des allongements en fonction d'âge et de sexe.....	85
<b>Figure 26 :</b> répartition des allongements supérieurs à 60 ms en fonction de l'âge et du sexe.....	85

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 01:</b> interactions médicamenteuses des antipsychotiques.....	15
<b>Tableau02 :</b> fréquence relative des principaux effets indésirables des neuroleptiques	17
<b>Tableau03 :</b> prise de poids moyenne sous neuroleptiques . .....	27
<b>Tableau04 :</b> liste non exhaustive des médicaments allongeant le QT .....	54
<b>Tableau05:</b> médicaments inhibiteurs des iso-enzymes CYP 450 1A2; 3A4; 2D6 et les principaux antipsychotiques métabolisés par leur intermédiaire.....	54
<b>Tableau06 :</b> Exemples de médicaments retirés du marché en raison du prolongement de l'intervalle QT et du risque de torsades de pointe.....	56
<b>Tableau07 :</b> Classification empirique des psychotropes en fonction du risque de torsades de pointe, basée sur l'observation et les rapports de cas rapportés en pharmacovigilance	56
<b>Tableau 08:</b> Les normes de l'intervalle QT.....	72
<b>Tableau 09 :</b> Description de la population selon les paramètres quantitatifs.....	86
<b>Tableau 10 :</b> Description des résultats qualitatifs.....	87
<b>Tableau 11:</b> Relation entre l'allongement des QT et les variables quantitatives (QTc et âge).	88
<b>Tableau 12 :</b> Relation entre l'allongement des QT et les variables sociodémographiques	89
<b>Tableau 13 :</b> Relation entre l'allongement des QT et les ANTC.....	90
<b>Tableau 14 :</b> Relation entre les allongements et les variables cliniques et para cliniques	91
<b>Tableau 15:</b> comparaison entre les proportions des QTc initiaux allongés et QTc finaux allongés.....	93

## ABREVIATIONS

**ANTC** : antécédents.

AMM : autorisation de mise sur le marché.

ASAT : aspartate amino transférase.

AV : noeud auriculo-ventriculaire.

CI : contre indiqué.

C150 : concentration inhibitrice 50.

**CYP 450**: cytochrome P450.

DCI: dénomination commune internationale.

Diff: différence.

**EAD**: EARLY AFTER DEPOLARISATION.

ECG: électrocardiogramme

ECT: électro convulsivothérapie.

E-T: écart-type.

F : valeur du test de Fischer.

**Hz**: hertz.

IC à **95%** : intervalle de confiance à 95%.

1M: intramusculaire.

IMAO : inhibiteur de la mono-aminoxydase.

ISRS: inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

IV: intraveineuse.

LCR: liquide céphalorachidien.

Max: maximum.

**Min**: minimum.

**Moy** : moyenne.

MS : mort subite.

Ms : milli seconde.

mV: milli volt.

N : nombre total de patient.

NAP : neuroleptiques à action prolongée.

OMS: organisation mondiale de la santé.

P : précision.

PA : potentiel d'action.

QTc : QT corrigé.

RR: risque relatif.

RSM: ratios standardisés de mortalité.

SA : noeud sinusal ou sino-auriculaire.

SNC: système nerveux central.

Tdp : torsade de pointes.

TR: texte rédigé.

VAD : volume apparent de distribution.

## INTRODUCTION GENERALE

### INTRODUCTION GENERALE

La maladie mentale a été considérée comme une maladie surnaturelle, et son traitement était d'ordre religieux ou faisait appel à la sorcellerie. A travers les différentes civilisations, les concepts ont évolué, où est passée progressivement d'une maladie mystérieuse vers une maladie de la tête (Avicenne-Canon). Les moyens thérapeutiques ont également suivi cette évolution, les traitements qui étaient religieux, sont devenus empiriques basés sur des moyens physiques (contention, douche froide, isolement), ou des thérapies de choc (electro-convulsivo thérapie ECT, cure de Sackel ... ). A partir des années cinquante, la psychiatrie a connu une grande révolution avec la découverte de la chlorpromazine annonçant l'ère de la chimiothérapie.[1 ,2] Les symptômes psychotiques jusque-là inaccessibles à une thérapeutique biologique se trouvent améliorés, voir complètement réduits par des substances chimiques appelées «Neuroleptiques ». Mais l'euphorie initiale a laissé place à une déception puisque ces neuroleptiques n'avaient qu'un effet suspensif et étaient responsables d'effets secondaires parfois aussi invalidants que la maladie.[ 1,2,3] Les efforts des chercheurs se sont concentrés sur la recherche de molécules mieux tolérées et plus efficaces. On s'est donc intéressé à améliorer les effets secondaires neurologiques ou neuroendocriniens en relevant au second plan la tolérance cardiaque. [3] Pourtant dès les années soixante, les auteurs ont signalé des morts subites, et ont fait le lien avec la prise des neuroleptiques. [4]

Le passage des neuroleptiques ou antipsychotiques de première génération vers les antipsychotiques de seconde génération a permis une meilleure tolérance sur le plan neurologique, sans grande amélioration, de la tolérance cardiaque. il existe toutefois parmi les antipsychotiques de seconde génération, une graduation de l'effet arythmogène, de ces médicaments. [5] les auteurs ont montré que le risque de mortalité augmentait avec le nombre de neuroleptiques prescrits. Une des causes de l'augmentation de la mortalité, est la prolongation de l'espace QT, qui peut être à l'origine d'une arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes [6].

**À partir de ce que nous venons de développer, se pose la question suivante: est ce qu'il y a une relation entre la prise d'antipsychotiques et l'apparition d'anomalies électriques à l'ECG et plus précisément un allongement de l'intervalle QT?**

Cette question n'a jamais été traitée dans notre pays. En plus de nombreuses études étrangères se sont penchées sur cette question mais la plupart ont étudié l'effet de la

## **INTRODUCTION GENERALE**

monothérapie [7,8]. D'où l'intérêt d'étudier cette question, dans notre pays et dans le service de psychiatrie du CHU de Tlemcen, où les psychiatres prescrivent souvent des associations d'antipsychotiques.

L'objectif principal dans ce mémoire est d'étudier la relation entre la prise d'antipsychotiques et l'apparition des allongements de l'intervalle QT chez les malades hospitalisés au service de psychiatrie, du CHU Tlemcen.

Le but principal, de ce travail est de prévenir le risque cardiovasculaire, et la mort subite chez les malades consommant ces médicaments, la sensibilisation des médecins traitants sur la gravité et l'importance du phénomène pour mettre en place un protocole de surveillance cardiologique par la suite.

Notre étude se présente en trois parties:

La première partie: concerne les rappels sur les antipsychotiques de la première et la deuxième génération-effets indésirables-électrophysiologie cardiaque et revue de la littérature sur la cardiotoxicité des neuroleptiques,

La deuxième partie: c'est l'étude effectuée sur les malades, hospitalisés au service de psychiatrie du CHU de Tlemcen et soumis sous antipsychotiques,

La troisième partie: montre les résultats descriptifs, analytiques, en plus elle comporte une discussion, et quelques recommandations.

# CHAPITRE

## PHARMACOLOGIE DES ANTIPSYCHOTIQUES

## **Chapitre I: pharmacologie des antipsychotiques.**

### **I. 1. Généralités**

Les neuroleptiques sont des sédatifs majeurs à action antipsychotique symptomatique, ils provoquent une neuroplégie c'est-à-dire une mise au repos du SNC dans le domaine psychique mais aussi dans le domaine neurovégétatif. [8]

Il est désormais classique de distinguer deux grandes générations:

✓ les neuroleptiques typiques, appelés aussi NEUROLEPTIQUES ou antipsychotiques de première génération.

✓ les neuroleptiques atypiques, appelés aussi ANTIPSYCHOTIQUES ou antipsychotiques de deuxième génération.

C'est en 1957 que la définition psychophysiologique du neuroleptique (littéralement «qui saisit le nerf») fut proposée, reposant sur cinq critères désormais classiques:

+ activité psycholeptique dénuée de composante hypnotique (indifférence psychomotrice).

+ efficacité dans les états d'excitation, d'agressivité et d'agitation.

+ action réductrice des signes psychotiques (délires, hallucinations, désorganisation, signes déficitaires et confusion).

+ induction de manifestations secondaires neurologiques et neurovégétatives.

+ action sous corticale dominante. [9]

La définition des antipsychotiques de seconde génération est un regroupement hétérogène de quelques molécules récentes:

✓ dont l'action pharmacodynamique sur la neurotransmission est sensiblement différente de celle des neuroleptiques avec une implication d'autres systèmes de neurotransmission;

✓ dont les effets extrapyramidaux sont rares ou absents (aux doses thérapeutiques);

Qui semblent posséder une activité significative sur la symptomatologie schizophrénique négative. [10]

### **1.2. Classification des neuroleptiques:**

On peut classer les neuroleptiques en fonction de plusieurs critères: selon leurs effets cliniques ou selon leur structure chimique. En fait les effets cliniques d'un neuroleptique donné découlent de sa structure chimique et de son profil d'action sur les différents récepteurs.

Cependant sa formule chimique ne permet pas de prédire de façon certaine les effets thérapeutiques d'un médicament.

### **I.2.1.0 Classification selon les effets cliniques:**

Il existe plusieurs classifications des neuroleptiques selon leurs effets cliniques. En 1960, Lambert et Revol [11] ont opposé les effets sédatifs et incisifs (ou antipsychotiques) de ces médicaments. Sur un axe allant de la gauche à la droite, ils ont ainsi situé à l'extrémité gauche les médicaments les plus sédatifs, c'est-à-dire ceux qui ont le plus d'effet sur l'agitation et l'anxiété, au prix d'effets indésirables surtout végétatifs (en particulier la cyamémazine et la lévomépromazine), et à l'extrémité droite les médicaments les plus incisifs, au prix d'effets secondaires extrapyramidaux (en particulier l'halopéridol). Le terme «incisif» employé par Lambert signifie littéralement que ces médicaments sont capables de «couper» les symptômes positifs que sont les hallucinations ou le délire.

Entre ces deux extrémités d'un axe horizontal, ils ont classé tous les autres neuroleptiques en fonction de la prévalence de l'une ou l'autre de ces deux caractéristiques. Cette classification, qui prenait déjà en compte les posologies employées, avait le mérite de définir les indications préférentielles des neuroleptiques et elle fut à l'origine de la traditionnelle association d'un neuroleptique sédatif (lévomépromazine par exemple) à un neuroleptique incisif (halopéridol par exemple) pour traiter les épisodes psychotiques aigus où délire et agitation sont intriqués. Lambert reconnaît également au sulpiride une action sur l'autisme et la passivité.

La première observation d'un effet excitomoteur qualifié de désinhibiteur a été faite en 1956 par Broussole et Dubor, sur la base de l'effet de la prochlorpérazine (phénothiazine pipérazinée, dont les noms commerciaux sont Témentil et Stémétil) dans la schizophrénie catatonique. Ces auteurs avaient en effet observé que ce médicament est capable d'entraîner dans ce contexte, une reprise d'initiative motrice et psychique, qu'ils ont appelé «désinhibition ». Dans certains ouvrages, les termes «incisif» et « désinhibiteur » tendent à être confondus.

En 1961, Delay et Deniker [12] ont fait figurer sur un histogramme trois types d'action des neuroleptiques: sur l'excitation (effet sédatif, associé à des effets secondaires végétatifs et somnolence), sur le délire et les hallucinations (effet antipsychotique, associé à des effets secondaires tels qu'akinésie, hypertonie, asthénie) et sur l'inertie (effet secondaire: hyperkinésie).

Deniker et Ginestet, en 1971 ont opposé selon un axe vertical l'effet sédatif à un autre effet de ces médicaments: l'effet désinhibiteur [13]. Cette classification distingue quatre catégories de neuroleptiques, qu'elle place sur un axe allant du pôle sédatif au pôle désinhibiteur:

✓ les sédatifs (type lévomépromazine ou chlorpromazine), ayant des effets végétatifs importants;

✓ Les moyens (type thioridazine, propériciazine), ayant des effets thérapeutiques et indésirables modérés;

✓ Les polyvalents (type halopéridol, pipotiazine, fluphénazine) qui exercent à la fois une action sédatif, une action réductrice sur les hallucinations et le délire, ou une action désinhibitrice « stimulante » dans les syndromes déficitaires;

Les désinhibiteurs (type sulpiride, prochlorpérazine ou Téméntil), qui associent, pour certains, des effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques.

### **I.2.20 Classification selon la structure chimique:**

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

#### *I.2.2.a. Neuroleptiques de première L'énération:*

Il existe quatre principales classes de neuroleptiques de première génération:

Les phénothiazines (différentes structures tricycliques ont été obtenues par modification de la chaîne latérale);

Les butyrophénones (dont le chef de file est l'halopéridol, introduit en 1958, remarquable par son activité antihallucinoire);

D'autres composés tricycliques, comme les thioxanthènes, résultent de modifications apportées au noyau des phénothiazines;

. Et enfin les benzamides (chef de file: le sulpiride introduit en 1965, parfois considéré comme le premier atypique, bien que la thioridazine ait également un profil pharmacologique atypique)

Les phénothiazines se caractérisent par un noyau tricyclique (deux cycles benzéniques couplés par des atomes d'azote et de soufre), où se trouve généralement un halogène dont le rôle serait important dans l'activité antipsychotique et dans la pénétration du médicament dans le cerveau. Ce noyau tricyclique est associé à une chaîne latérale liée à l'atome d'azote du noyau

central. La nature de cette chaîne détermine la sous classe de la substance. Parallèlement à son rôle important dans l'activité antipsychotique, elle détermine également l'affinité du produit pour les récepteurs à l'histamine, l'acétylcholine ou la noradrénaline. Elle peut être aliphatique-ou linéaire-(chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine), pipéridinée (pipotiazine et thioridazine, ce dernier composé présentant un risque de trouble du rythme cardiaque par allongement de l'espace QT) ou pipérazinée (fluphénazine). Les phénothiazines aliphatiques sont avant tout sédatives et associées à des effets neurovégétatifs importants (hypotension artérielle), du fait de leur action sur les récepteurs alpha 1 adrénergiques, alors que les dérivés pipérazinés ont des effets incisifs et neurologiques puissants.

Les butyrophénones sont constituées d'un cycle benzénique relié à un atome de fluor et à une chaîne pouvant comprendre des noyaux cycliques. Certaines de ces substances sont pipéridinées (halopéridol, dropéridol). Les diphenylbutylpipéridines (pimozide et penfluridol, ce dernier médicament étant un neuroleptique à action prolongée, du fait de sa longue demi-vie) se caractérisent par leur affinité plus élevée et plus sélective pour les récepteurs D2.

Les benzamides, dérivés du méthochiopramide ou Pimpéran® (sulpiride, tiapride, sultopride, amisuipride), possèdent une structure à part, et se caractérisent par leur propriétés désinhibitrices et anti déficitaires à faible posologie, et leurs effets prévalents sur la voie dopaminergique méso limbique. L'amisulpride aurait également des propriétés antidépressives à doses faibles.

D'autres structures tricycliques proches des phénothiazines ont été synthétisées: les thioxanthènes (structure tricyclique de type phénothiazine mais l'atome d'azote est remplacé par un carbone, les composés à chaîne latérale pipéridinée sont les plus connus: flupenthixol et zuclopenthixol) ; les dibenzoxazépines (loxapine ou carpipramine).

### ***1.2.2.b. Neuroleptiques de seconde Génération:***

Les neuroleptiques de seconde génération appartiennent aux classes principales suivantes:

- Celle des dibenzodiazépines et dérivés qui ont une structure tricyclique proche de celle des phénothiazines (clozapine, olanzapine et quétiapine);
- Celle des benzisoxazoles (rispéridone) (structure bicyclique);
- Celle des imidazolidinones (sertindole).

Les dibenzodiazépines possèdent un noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau heptagonal. Elles possèdent des effets incisifs très marqués, associés à des effets sur la symptomatologie négative et à des effets sédatifs non négligeables, ainsi qu'à des effets secondaires métaboliques. La clozapine a été

introduite dès 1972, mais retirée du marché en 1975 à cause du risque d'agranulocytose, puis réhabilitée en 1988 par les travaux de Kane sur la schizophrénie résistante. La structure de la loxapine est proche de celle de la clozapine.

Quant aux benzisoxazoles, elles sont apparentées aux butyrophénones et en particulier au dropéridol. Elles ont des effets incisifs, mais également des effets sur la symptomatologie négative. Des effets neurologiques apparaissent lorsque les produits sont employés à doses importantes. Un médicament appartenant à la classe des quinolinones (l'aripiprazole), proche de celle des diphénybutylpipérazines, vient d'être commercialisé. La ziprazidone est une benzothiazolypipérazine (structure bicyclique); elle n'est apparentée à aucune structure chimique neuroleptique connue. [1 4]

### **I.3.Pharmacodynamie:**

#### **I.3.1.Rappel sur la théorie dopaminergique de la schizophrénie:**

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie est née à partir de deux observations cliniques: d'une part, la découverte empirique de l'efficacité de la chlorpromazine, suivie en 1963 par les travaux de Carlsson et Lindqvist, puis une douzaine d'années plus tard par ceux de Seeman, qui ont mis en évidence les propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques de la chlorpromazine et, surtout, l'existence d'une relation entre l'efficacité antipsychotique des neuroleptiques et leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques de type D2; d'autre part, l'observation dès 1958 par Cannell d'états délirants aigus après administration d'amphétamine (qui accroît la libération de dopamine et également de noradrénaline).

Dès 1981, à la suite des travaux de Crow, les équipes de Petit et Colonna à Rouen et de Simon à la Salpêtrière ont travaillé sur un modèle de dysfonctionnement dopaminergique différencié selon les formes cliniques positive ou négative de schizophrénie. Ils ont testé ce modèle par l'étude de deux neuroleptiques bipolaires: le sulpiride et le pimozide, et ont conclu à la pertinence dans le domaine clinique des observations recueillies par Puech, dès 1976, chez l'animal.

Il existe cependant peu de données biochimiques en faveur de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. L'élévation de la densité des récepteurs de type D2(étudiée en post mortum) dans le striatum et le noyau accumbens de patients schizophrènes non traités depuis au moins 1an, qui avait été initialement rapportée par l'équipe de Owen, n'ayant pas été

confirmée, le rôle des traitements neuroleptiques dans cette augmentation de densité des D2 a été largement invoqué. Une vingtaine d'années plus tard, Laruelle, utilisant un test dynamique à l'amphétamine, a mis en évidence une réponse anormale du système dopaminergique chez les patients schizophrènes, comparativement à des témoins. Celle-ci a été interprétée comme une augmentation de la libération phasique de dopamine dans les régions limbiques sous-corticales. L'antagonisme des récepteurs de type D2 dans cette région pourrait contribuer à améliorer les symptômes positifs (délire, hallucinations) de la schizophrénie. Au contraire dans les régions corticales préfrontales, la libération tonique de dopamine serait diminuée, aboutissant ainsi à une diminution du tonus dopaminergique se traduisant par une perte de motivation et des perturbations des fonctions exécutives.

**ffl.2.Rappel sur les voies dopaminergiques:**

L'action antagoniste des neuroleptiques s'exerce par l'intermédiaire de quatre voies dopaminergiques, avec pour conséquences certains effets thérapeutiques, mais aussi indésirables, de ces médicaments. Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont essentiellement situés dans le tronc cérébral, au niveau du mésencéphale et, accessoirement dans l'hypothalamus; leurs projections sont longues et diffuses. **Figure 01**

**vWe .és.corUcal.****I. t****Jaks****Figure 01:** Rappel sur les voies dopaminergiques.

*1.3.2.a. Voie mésolimbique :*

Cette voie intervient dans la régulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation. Elle permet l'association des actions et de leurs conséquences. De ce fait elle intervient dans les activités hédoniques, en jouant un rôle dans le renforcement positif des comportements apportant du plaisir. Par ailleurs le fonctionnement excessif de ce système chez l'être humain pourrait entraîner des associations inadéquates entre les intentions du sujet et des événements extérieurs, ainsi qu'on l'observe dans la psychose. Certains objets externes, ou certaines représentations internes, prétendraient alors une importance anormale pour le sujet. Cliniquement, ce dysfonctionnement se manifesterait par l'apparition de pensées ou de percepts inappropriés. Cette hypothèse est étayée par l'observation que les substances qui favorisent la libération de dopamine (amphétamine ou cocaïne) aggravent le délire ou les hallucinations chez les sujets psychotiques ou génèrent de tels symptômes chez les sujets sains. A l'inverse les substances qui s'opposent à l'action de la dopamine, en particulier celles qui bloquent les récepteurs de type D2, diminuent ces manifestations. L'action des neuroleptiques sur cette voie est donc recherchée car elle sous-tendrait leurs effets thérapeutiques en s'opposant à l'hyperdopaminergie sous-corticale supposée.

*1.3.2. b. Voie méso corticale:*

Cette voie favorise les performances du lobe préfrontal, c'est-à-dire tout ce qui concerne la planification des actions et le déclenchement des actions volontaires. Plus généralement, l'activité de la voie méso corticale serait nécessaire à certaines activités mnésiques, ainsi qu'aux processus intentionnels. Chez le singe la diminution du tonus dopaminergique au niveau frontal s'accompagne d'une baisse des performances dans les tâches stratégiques. Chez les patients schizophrènes, une hypoactivité à ce niveau pourrait sous-tendre les signes négatifs, ainsi que les déficits attentionnels et exécutifs observés chez ces sujets. Enfin les neuroleptiques de seconde génération pourraient aggraver cet hypofonctionnement, qui serait impliqué dans la genèse de symptômes négatifs et de déficits intentionnels et exécutifs secondaires. L'effet antagoniste des récepteurs 5-HT2 des neuroleptiques de seconde génération atténuerait l'antagonisme des récepteurs D2 striataux et préviendrait l'apparition d'effets indésirables neurologiques, voire atténuerait un déficit primaire en dopamine au niveau préfrontal.

*1.3.2.c. Voie nigrostriée:*

Elle est impliquée dans le contrôle du mouvement. Une perte neuronale à ce niveau entraîne l'apparition d'une maladie de Parkinson. De la même manière, lorsque le blocage des

récepteurs D2 de la voie nigrostriée par les neuroleptiques dépasse un certain seuil, des symptômes extrapyramidaux apparaissent. Ils peuvent se manifester sous la forme d'un syndrome parkinsonien, de dyskinésies aiguës ou d'une akathisie (impossibilité de tenir en place). Par ailleurs, l'utilisation à long terme de ces substances peut entraîner une hypersensibilisation de ces récepteurs, à l'origine de dyskinésie tardive. Ces effets indésirables neurologiques sont des manifestations à la fois très fréquentes et gênantes des neuroleptiques de première génération. Les symptômes extrapyramidaux apparaissent généralement lorsque le taux d'occupation des récepteurs D2 striataux dépasse 80%. Les neuroleptiques de seconde génération se lient également aux récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, ce qui permet la libération de dopamine et la diminution du taux d'occupation des récepteurs D2 par les neuroleptiques, d'où une diminution de la prévalence des symptômes extrapyramidaux. Par ailleurs le fait que l'utilisation de substances n'ayant pas d'effet antagoniste 5-HT<sub>2</sub> n'entraîne pas toujours l'apparition de symptômes extrapyramidaux nous contraint à invoquer l'existence d'autres mécanismes correcteurs possibles. On observe ce phénomène lors de l'utilisation de l'amisulpride (qui est un antagoniste D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>, et ne se lie pratiquement pas aux récepteurs 5-HT<sub>2</sub>), mais aussi parfois de fortes posologies de neuroleptiques de première génération, tel que l'halopéridol. Dans ce dernier cas, il est possible que des effets muscariniques ou histaminergiques interviennent. Enfin, l'occupation des récepteurs D2 striataux à plus de 90% par l'aripiprazole n'entraîne pas d'effets extrapyramidaux, probablement du fait de son activité agoniste D2 partielle.

#### *1.3.2.d. Voie tubéroinfundibulaire:*

L'effet des neuroleptiques sur cette voie entraîne une diminution de l'effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine normalement exercée par la dopamine au niveau de l'hypophyse. Cet effet peut donc conduire à l'apparition d'une hyperprolactinémie, avec pour conséquences possibles une aménorrhée-galactorrhée chez la femme ou une impuissance chez l'homme. Les effets antagonistes 5-HT<sub>2</sub> des neuroleptiques de seconde génération s'opposeraient en partie aux effets antagonistes D<sub>2</sub> sur les cellules galactophores. L'activité agoniste partielle de l'aripiprazole inhiberait la libération de prolactine. [14, 15]

**I.4. Indications thérapeutiques:****I.4.1. Indications psychiatriques:**

Elles sont nombreuses, mais bien définies et les neuroleptiques ne sont pas des médicaments à prescrire à la légère en dehors de ces indications:

Psychoses et états psychotiques aigus avec agitation psychomotrice:

V' épisodes maniaques dans les troubles bipolaires (bien que le lithium soit généralement préféré);

V' Syndromes confusionnels aigus (postcomitial, post-traumatique, toxique, état de manque, délirium tremens) (avec l'exception des états d'agitation aigus dus à certaines drogues, comme l'intoxication par le STP « sérénité, tranquillité, paix»: non d'une «street drug» mélange mal défini), dont les troubles sont aggravés par les neuroleptiques);

V' accidents gravido-puerpéraux (psychose puerpérale);

V' troubles psychotiques brefs, troubles schizophréniformes;

V' paroxysmes anxieux des états de dépersonnalisation.

V' Psychoses chroniques : les neuroleptiques sont le traitement de fond des:

V' troubles schizophréniques sous toutes leurs formes (hébéphréniques, catatoniques, délirantes, paranoïdes...);

V' troubles délirants.

Résultats à attendre des neuroleptiques dans ces indications : ce sont:

V' Sédation de l'agitation: et qui permet parfois une approche psychothérapeutique complémentaire;

V' Action désinhibitrice et psychostimulante dans les schizophrénies déficitaires (quelquefois).

V' action anti hallucinatoire (plus au moins).

V' Interprétations délirantes : elles sont réduites, parfois calmées, mais les mécanismes délirants sont souvent résistants.

**I.4.2. Indications somatiques:**

V' Médecine psychosomatique: l'utilisation de neuroleptiques peut accélérer l'obtention de résultats thérapeutiques, mais nuit à la qualité de la relation médecin-malade, ce qui est contraire à l'esprit de la méthode.

( Cure de sommeil, cure de désintoxication: l'utilisation de neuroleptiques est justifiée pour calmer l'agitation des manifestations de sevrage, par exemple aux opiacées.

v Dans tous les états hyperalgiques: l'administration d'un neuroleptique provoque un désintéressement du patient vis-à-vis de sa douleur, atténue l'intensité de la souffrance, permet de réduire les doses d'analgésiques.

v Situations diverses : les neuroleptiques sont également utilisés:

comme antiémétiques;

> Pour réaliser des hypothermies contrôlées;

comme spasmolytiques dans les coliques de plomb. [8]

## **1.5.Pharmacocinétique**

### **1.5.1.Résorption:**

Les neuroleptiques peuvent être administrés par voie orale ou parentérale (exclusivement intramusculaire en psychiatrie, la voie IV étant réservée à l'anesthésiologie).

#### *1.5. 1.a.la voie orale:*

La résorption se fait au niveau de l'intestin grêle (diffusion trans-épithéliale passive), elle dépend de la liposolubilité du produit(les phénothiazines sont les plus liposolubles et donc les plus rapidement résorbées), de la fixation protéique dans la lumière intestinale et de la dégradation éventuelle au niveau de l'intestin grêle.

Les solutions sont souvent mieux absorbées que les comprimés. [9]

Leur demi-vie peut aller par exemple de 10-20heures, mais leur principale propriété est que tous ne nécessitent qu'une seule prise orale quotidienne, une fois que le patient est stabilisé et que les effets secondaires ont été corrigés.

Les pics plasmatiques sont habituellement atteints 1 à 4 heures après administration orale et 30 à 60min après administration parentérale. [16]

#### *1.5.1.b.la voie parentérale:*

La résorption après administration IM est plus rapide et les pics plasmatiques sont obtenus plus rapidement (30à60 min [16]). La biodisponibilité est généralement supérieure à 90%. [9]

***I.5.1.c. neuroleptiques à action prolongée (NAP) :***

Ce sont des esters du composé initial, mélangés dans de l'huile de sésame. La diffusion du produit dans l'organisme dépend de celle du produit estérifié non dissous dans la solution huileuse, ensuite le produit estérifié est rapidement hydrolysé en son composé actif. En raison de la longue demi-vie de cette forme, l'équilibre plasmatique ne peut être atteint qu'au bout de six mois: cela explique qu'en début de traitement par un antipsychotique retard, il faut poursuivre le traitement oral pendant un mois environ. Cette longue demi-vie explique aussi que leurs concentrations plasmatiques restent détectables longtemps après la dernière administration. [16]

Une découverte plus récente consiste à injecter dans une solution aqueuse un neuroleptique contenu dans un polymère, qui est dégradé progressivement par hydratation «rispéridone à action prolongée » Risperdal Consta®).

L'administration par voie intramusculaire offre un taux plasmatique plus fiable et permettrait d'administrer des doses moindres. La diffusion est lente et le neuroleptique peut parfois être retrouvé dans le sang 9 à 12 mois après la dernière injection. [16]

**I.5.2.distribution:*****I.5.2.a. fixation aux protéines plasmatiques circulantes:***

Cette fixation concerne l'albumine, accessoirement les lipoprotéines, dans une proportion variable selon les produits (90% pour l'halopéridol, 90 à 99% pour la chlorpromazine); ce pourcentage est plus faible pour les métabolites. Dans diverses pathologies la fixation augmente du fait d'un accroissement du taux de certaines protéines circulantes: la fraction libre devient très basse, d'où résistance possible au traitement.

La fixation aux globules rouges refléterait selon quelques auteurs la fixation dans le tissu cérébral. [9]

***I.5.2.b. volume de distribution:***

Les volumes apparents de distribution (VAD) sont larges (5 à 20 l/kg) avec diffusion dans tous les tissus. Les concentrations sont plus importantes dans les tissus très vascularisés: cerveau, foie, reins, coeur et poumons.

Les neuroleptiques passent la barrière foetoplacentaire et se retrouvent dans le lait maternel à des taux supérieurs à ceux du plasma. Seuls les neuroleptiques possédant une activité thérapeutique vis-à-vis des expressions psychotiques traversent la barrière hémato-encéphalique. Leur concentration dans le LCR est corrélée à la fraction libre, plasmatique circulante. Certaines

molécules comme le sulpiride(DOGMATIL(&)) ont même à très fortes doses, des concentrations centrales modérées.

L'affinité des neuroleptiques pour le tissu adipeux étant importante, un stockage prolongé, ainsi qu'un relargage tardif sont possibles. [9]

### **1.5.3. Métabolisation:**

Elle varie quantitativement et qualitativement selon l'espèce, l'individu, l'âge et le contexte de l'administration (associations thérapeutiques, pathologies intercurrentes...). [9]

Elle se fait essentiellement au niveau du foie livrant ainsi des molécules hydrosolubles non liées aux protéines plasmatiques (les neuroleptiques étant basiques, liposolubles) et donc l'effet de premier passage hépatique est important per os. Néanmoins, certaines réactions enzymatiques extra hépatiques (paroi intestinale) expliquent la faible biodisponibilité de certains produits (fluphénazine ... ) et la moindre efficacité, en règle générale de la voie orale comparée à la voie parentérale.

Les biotransformations (dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes) comprennent des réactions d'hydroxylation, de sulfoxydation, de désalkylation, de désamination, d'oxydation, de conjugaison. [9] l'équilibre plasmatique est atteint en 5 à 1 jours. [11]

Une seule molécule peut subir plusieurs voies de dégradation, d'où une multitude de métabolites dont certains seulement conservent une certaine efficacité, d'autres étant à l'origine d'effets indésirables adrénolytiques ou anti cholinergiques, les neuroleptiques peuvent subir un cycle entérohépatique en raison de l'émonctoire biliaire de la molécule mère et/ou de ses catabolites. [9]

Par ailleurs après un certain temps d'administration peut apparaître une auto-induction enzymatique expliquant la diminution de l'activité thérapeutique. [9]

La dégradation des antipsychotiques se fait avec l'intervention du système du cytochrome P450 (CYP 450) et de certaines de ses iso formes.

+ la rispéridone est dégradée principalement par l'isoforme CYP2D6, en 9-OH rispéridone qui possède in vivo une activité pharmacologique comparable à celle de la molécule mère.

+ l'olanzapine est dégradée par les isoformes CYP1A2 et CYP2D6, qui sont principalement responsables de l'apparition des métabolites N-déméthyl olanzapine, et 2-hydroxyméthyl olanzapine.

La clozapine est métabolisée par la forme CYP1A2 plutôt que la forme CYP2D6 ou la forme CYP3A4.

Le métabolisme de l'aripiprazole fait intervenir les isoformes CYP3A4 et CYP2D2. Il entraîne la production d'un métabolite actif le déhydroaripiprazole. La connaissance de ces différentes voies métaboliques est importante du fait des risques de modification des taux plasmatiques lors de l'utilisation d'associations médicamenteuses relativement fréquentes chez les sujets utilisant des psychotropes. [10]

**1.5 .4.Interactions Médicamenteuses:**

S'il n'existe en pratique qu'une contre-indication absolue d'association médicamenteuse avec un neuroleptique, le sultopride (Barnétil®), certaines d'entre elles posent cependant des difficultés thérapeutiques. [9]

**Tableau 01** interactions médicamenteuses des antipsychotiques.

<b>ASSOCIATION</b>	<b>EFFET</b>	<b>CONDUITE A TENIR</b>
Médicaments allongeant l'intervalle QT.	Risque de torsade de pointe.	Association déconseillée ou CI (sultopride)
Alcool, opiacés, anxiolytiques, hypnotiques, antihistaminiques et tous dépresseurs du SNC	Potentialisation de la sédation	Eviter l'association
Lait, café, thé, jus de fruit	Modification du pH gastrique avec précipitation des phénothiazines	laisser un intervalle de 2h entre l'ingestion des produits et la prise des neuroleptiques.
Antiacides oraux, charbon, produits laitiers (phénothiazines, butyrophénones)	Inhibition de la résorption par alcalinisation du bol alimentaire.	Administration à distance.
Anti cholinergiques (antispasmodiques, antiparkinsoniens, anti histaminiques anciens)	Inhibition de la motilité digestive diminution de la résorption. Potentialisation des effets latéraux anti cholinergiques.	Eviter association aux neuroleptiques à effets anti cholinergiques marqués (clozapine, phénothiazines pipéridinées et aliphatiques)
Antidépresseurs tricycliques	Augmentation de l'incidence des troubles du rythme. Inhibition réciproque du métabolisme (phénothiazines, halopéridol)	Adapter la posologie en diminuant les doses d'antidépresseurs et de neuroleptiques.

lithium	Diminution de la résorption de l'halopéridol, de la chlorpromazine et de quelques autres molécules.	
Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, diphénylhydantoïne, barbituriques, phénylbutazone, doxycycline, rifampicine, griséofuline, etc)	Induction enzymatique avec diminution des taux de neuroleptiques du fait d'un catabolisme accéléré.	Adapter la posologie.
Inhibiteurs enzymatiques (cimétidine, paracétamol, contraceptifs oraux, isoniazide, disulfurame, etc)	Inhibition enzymatique avec augmentation des taux sériques de neuroleptiques.	Adapter la posologie.
Antihypertenseurs (surtout avec phénothiazines)	Risque d'hypotension.	Surveillance.
IMAO (surtout avec phénothiazines).	Risque d'hypotension.	Contre-indication.
L-DOPA, bromocriptine.	Antagonisme pharmacologique au niveau des récepteurs dopaminergiques.	
Insuline, antidiabétiques oraux (phénothiazines)	Diminution de l'effet hypoglycémiant.	Ajuster le traitement antidiabétique.
Digitalique, médicaments à effet quinidine-like (phénothiazines)	Diminution de l'effet inotrope.	Eviter d'associer les produits.
Médicaments leucopéniants (clozapine)	Potentialisation des effets hémo-toxiques.	

CI: contre indiqué, IMAO : inhibiteur de la mono-amine- oxydase, SNC : système nerveux central.

# CHAPITRE

## **EFFETS INDESIRABLES**

## CHAPITRE II EFFETS INDESIRABLES:

### INTRODUCTION:

Le passage de la première à la seconde génération des neuroleptiques a relégué au second plan, les effets indésirables neurologiques que Delay et Deniker [17] avaient inscrits dans la définition du terme neuroleptique. Cela a permis d'augmenter le confort lié à la prise de tels médicaments. Parallèlement, les effets métaboliques de ces médicaments sont devenus une préoccupation importante pour le prescripteur. En effet, les neuroleptiques dérivés des dibenzodiazépines (clozapine, olanzapine et quétiapine) associent une puissante action antipsychotique à des effets indésirables métaboliques. Le rapport bénéfice/risque de ces neuroleptiques doit donc être évalué en tenant compte de ces effets. Au total, l'usage de ces produits n'est pas anodin et il justifie l'instauration d'une surveillance appropriée, afin de prévenir d'éventuelles complications.

Le Tableau 2 présente une synthèse des effets indésirables des principaux neuroleptiques.

**Tableau2** : fréquence relative des principaux effets indésirables des neuroleptiques.

	Dyskinésies <i>aigus</i>	Syndrome parkinsonien	Akathisie	Dyskinésies tardives	Épilepsie	Prise de poids	Dyslipi- démies	Hyper- glycémie	Uyper- prolactiimnie	Effets ami- cholinergiques	Allongeinen du QI
Amisuipride	+	+	+	/	+	4+	0	+	+4+	0	+
Arlpiprazole	0	0	+++	/	/	Q	0	/	+	0	
Chlorpromazine	+	+4	4+	4+	+4	+	+4	+	+	+4+	+
Clozapine	0	0	0	+?	w-	+4+	+4+	+4+	0	4+4	+4
Halopéridol	w-	w-	+4	w-		+	0	+	++	0	+
Olanzapine	+	+	+	+	+	+++	+4+	+++	+	+4	+
Quétiapine	0	0	/	/	+	+4	+	+4	0	0	+
Risperidone	+	+	4-f	+	+	+	0		4+	0	+
Sertindole	0	0	/	/	/	+	0	/	0	0	w-
Ziprasidone	0	+	/	+	/	0	0	/	+	0	4+

On distingue trois catégories d'effets indésirables neurologiques : les effets extrapyramidaux précoces (dyskinésies aigus, syndrome parkinsonien et akathisie), les effets extrapyramidaux tardifs (dyskinésies tardives) et les crises épileptiques.

### 1.1. Effets extrapyramidaux précoces

Les effets extrapyramidaux précoces se manifestent généralement peu après l'instauration du traitement. Ils sont dus à l'antagonisme de l'action de la dopamine sur ses sites récepteurs au niveau de la voie nigrostriée. Les neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée inhibent l'activité d'inter neurones cholinergiques du striatum, dont l'effet propre est d'augmenter le tonus musculaire. De ce fait, l'utilisation des neuroleptiques entraîne la disparition de l'effet inhibiteur de la dopamine, d'où un excès de sécrétion d'acétylcholine qui provoque une augmentation du tonus musculaire, responsable des symptômes extrapyramidaux. Leur apparition est liée à un taux d'occupation des récepteurs D2 supérieur à 80 % au niveau du striatum. [18]

Certains neuroleptiques (tels que les phénothiazines aliphatiques, la clozapine et l'olanzapine) sont doués en eux-mêmes de propriétés anticholinergiques qui s'opposent aux effets du blocage de la voie nigrostriée et rendent inutile l'association à des anticholinergiques. Enfin, on a invoqué un effet 5HT<sub>2A</sub> présynaptique pour expliquer la bonne tolérance neurologique relative de certains autres neuroleptiques de seconde génération (comme la rispéridone). [19]

#### 1.1.1. Dyskinésies aigus

##### *Description clinique*

Les dyskinésies aigus (ou dystonies aigus) sont souvent déclenchées par la prise d'une butyrophénone (tel l'halopéridol ou Haidol<sup>®</sup>) ou d'une phénothiazine pipérazinée (comme le Stémétil ou le Témentil<sup>®</sup>). Elles sont observées dans les premiers jours du traitement ou lors d'une modification posologique et se manifestent par un tableau de contracture musculaire affectant le plus souvent l'extrémité céphalique (sous la forme d'un trismus, d'une protrusion de la langue, d'un blépharospasme, voire de crises oculocéphalogyres avec extension de la tête et plafonnement oculaire), mais parfois d'autres parties du corps.[18]

##### *Risque de dyskinésies aiguës généré par la prise de neuroleptiques de première et seconde générations:*

Une étude concernant 62 patients traités par halopéridol a montré que, sur cet échantillon, 23 avaient présenté de tels symptômes ; dans cette étude, les dyskinésies aigus n'étaient pas liées au sexe du patient ni à une catégorie diagnostique particulière, mais elles étaient d'autant plus fréquentes que les sujets traités étaient jeunes, présentaient un premier épisode psychotique, souffraient de symptômes sévères et n'avaient jamais été traités par neuroleptiques auparavant. [20]

D'autres études, réalisées au début des années 1990, montrent que l'utilisation des neuroleptiques de première génération est très fortement liée à la production de dyskinésies aiguës, puisque leur fréquence peut atteindre jusqu'à 66 % des patients traités par ces médicaments [21] et ce d'autant plus que la dose est élevée.

Les neuroleptiques de seconde génération génèrent un risque faible de dyskinésies aiguës. Plusieurs études ont mis en évidence l'absence de dyskinésie aiguë consécutive à la prise de clozapine ou d'olanzapine, quelle que soit la posologie utilisée. [22] Néanmoins, dans une étude italienne de grande ampleur (1 337 patients inclus), environ 1 % des patients traités par olanzapine ou par rispéridone ont présenté des dyskinésies aigus (l'association de cette dernière substance à des neuroleptiques sédatifs augmentant le risque de dyskinésies aiguës). [23]

*Traitement des dyskinésies aiguës :*

Le traitement des dyskinésies aigus repose sur l'emploi curatif des anticholinergiques. La prévention systématique des dyskinésies aigus par l'administration per os d'anticholinergiques n'était pas recommandée avec les neuroleptiques de première génération, du fait des effets indésirables des correcteurs (tropatépine ou Lepticur<sup>®</sup>, bipéridène ou Akinéton retard<sup>®</sup> et trihexyphénidyle ou Artane<sup>®</sup> ou encore Parkinane retard<sup>e</sup>). Avec les neuroleptiques de seconde génération, cette pratique n'a plus cours. [18]

### **1.1.2 Syndrome parkinsonien:**

*Description clinique:* Le syndrome parkinsonien se caractérise par l'association des symptômes suivants une hypertonie plastique (à l'origine du phénomène de la roue dentée), une akinésie (se manifestant par une difficulté à initier des actions, une rareté des mouvements, une amimie, une réduction du balancement des bras lors de la marche), un tremblement de 4-8 Hz (qui n'est pas toujours identique à celui que l'on observe dans la maladie de Parkinson pour les raisons suivantes il se manifeste au repos mais peut également être intentionnel ; il peut prédominer aux membres inférieurs ; enfin il est réversible à l'arrêt du traitement) et une abolition du réflexe nasopalpebral. [18]

*Fréquence du syndrome parkinsonien sous neuroleptiques de première et seconde Génération:*

Les neuroleptiques de première génération étaient très mal tolérés de ce point de vue, avec une prévalence du syndrome parkinsonien supérieure à 10 % avec les phénothiazines aliphatiques

et à 30 % avec l'halopéridol. Cela contre-indiquait leur utilisation dans la maladie de Parkinson. [18]

En revanche, l'olanzapine à doses modérées et la clozapine entraînent peu de syndromes parkinsoniens (de l'ordre de 2 % en moyenne), quelles que soient les posologies utilisées. Cette bonne tolérance peut être attribuée à leur activité anticholinergique propre. Outre le taux de patients souffrant objectivement de ces symptômes, on peut quantifier subjectivement la présence d'un syndrome extrapyramidal par la consommation de correcteurs anticholinergiques. Or, alors que près de 70 % des patients traités par 10 à 20 mg d'halopéridol par jour consomment des correcteurs, seuls 11 % des patients traités par moins de 7,5 mg/j d'olanzapine en prennent (cette valeur étant proche de la consommation liée à la prise de placebo : 12 % et 27,5 % des patients traités par 12,5 à 17,5 mg/j d'olanzapine. [22] La rispéridone (à moins de 6 mg/j) et l'amisulpride (à moins de 400 mg/j) provoquent également peu de syndromes parkinsoniens. [24] Enfin, l'aripiprazole semble très bien toléré de ce point de vue, [25,26] avec une prévalence du syndrome parkinsonien proche de celle que procure le placebo. [27]

#### *Traitement du syndrome parkinsonien:*

Le syndrome parkinsonien des neuroleptiques nécessite le recours aux anticholinergiques quand une diminution posologique n'est pas envisageable. Ces médicaments sont alors essentiellement efficaces sur les tremblements et l'hypertonie. [18]

### **1.1.3. Akathisie:**

#### *Description clinique:*

L'akathisie est l'incapacité de garder une position. Ce symptôme peut aller d'une sensation angoissante d'impatience dans les membres inférieurs à une expression motrice impérieuse. Cette dernière peut prendre la forme d'une tasikinésie (déambulation impérieuse), d'un piétinement forcé ou d'une impossibilité de rester assis. L'akathisie est extrêmement fréquente avec les neuroleptiques de première génération, puisque sa prévalence peut atteindre 50 % des patients dans certaines études. [28] Elle est dépendante des posologies employées et peut s'accompagner d'un vécu déplaisant que l'on a pu interpréter comme une akathisie d'expression psychique. [18]

#### *Fréquence de l'akathisie chez les patients sous neuroleptiques de première et seconde génération:*

L'akathisie est globalement moins fréquente avec les neuroleptiques de seconde génération, mais il existe d'importantes différences entre les médicaments employés. Elle est très peu présente chez les patients traités par clozapine, olanzapine ou amisulpride. Une étude comparant sa

prévalence chez 103 patients la retrouve chez environ 7 % des patients traités par clozapine, 17 % des patients traités par rispéridone contre 24 % des patients traités par neuroleptiques de première génération.[29] Chez les patients traités par olanzapine (2,5 à 17,5 mg/j), elle est deux fois moins fréquente que chez les patients traités par halopéridol (10 à 20 mg/j). (15) Enfin, elle est aussi fréquente chez les patients traités par aripiprazole que chez ceux qui le sont par neuroleptiques de première génération [30] et elle fait partie des principaux effets indésirables associés à ce produit, avec l'insomnie, l'anxiété, les céphalées et l'agitation. [27]

#### ***Traitement de l'akathisie:***

Les anticholinergiques sont inefficaces sur l'akathisie. Face à ce symptôme, on peut avoir recours soit à un changement de neuroleptiques, soit à l'utilisation de -bloquants (propranolol ou Avlocardyl®), en prenant garde aux contre-indications que constituent en particulier l'asthme, l'insuffisance cardiaque, les troubles de la conduction et la maladie de Raynaud). Ce médicament représente le traitement de référence de l'akathisie induite par les neuroleptiques. [18]

## **1.2. Effets Extrapyramidaux Tardifs:**

### **1.2.1. Dyskinésies Tardives:**

#### ***description clinique.***

Les dyskinésies tardives se présentent sous la forme de mouvements anormaux, involontaires, incontrôlables et répétitifs touchant la face (syndrome orofacial de type bucco-linguo-masticateur) ou, plus rarement, le tronc et les membres (déhanchements, balancements, mouvements choréoathétosiques). Des troubles de la déglutition (dysphagie) et respiratoires (dyspnée) ont également été décrits. Elles régressent lors du sommeil ou de la réalisation de gestes intentionnels. Les dyskinésies tardives peuvent apparaître chez tout patient ayant bénéficié d'un traitement par neuroleptique d'une durée d'au moins 3 mois [31] (ou 1 mois chez la personne âgée, selon le *diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM)-IV), que ce traitement soit poursuivi ou qu'il vienne d'être interrompu. Le risque augmente progressivement au cours des 5 premières années de traitement, après quoi il se stabilise. [18]

### *Mécanisme de production des dyskinésies tardives:*

Il implique une sensibilisation (*up-regulation*) des récepteurs de type D2 dopaminergiques. L'utilisation prolongée des neuroleptiques est associée à une augmentation de la densité de ces récepteurs au niveau du striatum.[19] L'augmentation de la densité des récepteurs de type D2 est plus importante 14 jours après l'arrêt du traitement lorsque des neuroleptiques de première génération ont été utilisés au préalable que lorsqu'il s'agissait de neuroleptiques de seconde génération. [32]

### *Fréquence des dyskinésies tardives chez les sujets sains et chez des sujets traités par des neuroleptiques de première et seconde j'énération:*

Des dyskinésies orales peuvent être observées en dehors d'un traitement par neuroleptiques, dans des maladies neurodégénératives (démence de type Alzheimer, chorée de Huntington, maladie de Wilson), lors de lésions des noyaux gris centraux ou lors de différentes encéphalopathies. Elles se développent parfois chez la personne âgée exempte de maladie neurologique et n'ayant jamais reçu de neuroleptique. Bleuler et Kraepelin ont rapporté, dès 1908 et 1919 respectivement, une prévalence accrue de mouvements anormaux chez les patients schizophrènes. [18]

La fréquence des dyskinésies tardives chez les patients traités par neuroleptiques au long cours est beaucoup plus importante. Le terme de dyskinésie tardive revient à Faurbye en 1964 [33]. La prévalence des dyskinésies tardives est en moyenne de 15 à 20 % chez les patients ayant été traités par 'neuroleptiques de première génération aux États-Unis. [34] Leur incidence est d'environ 5 % par an avec un risque se maintenant pendant 5 à 8 ans de manière linéaire, selon une étude prospective réalisée par Kane sur un échantillon de 764 patients. [35] Selon une revue de littérature récemment réalisée par Kane et al. [32], le risque de dyskinésie tardive serait 5 à 10 fois plus faible avec les neuroleptiques de seconde génération. En effet, les études [32,36] montrent que l'incidence des dyskinésies tardives sur 1 an de traitement est de 0 à 1 % pour l'olanzapine de 0,3 à 5 % pour la rispéridone, de 0,7 % pour la quétiapine, de 1,5 % pour l'amisulpride et de 6,8 % pour la ziprasidone, contre 4,1 à 30 % pour l'halopéridol. Selon les données actuellement disponibles au sujet de l'aripiprazole, ce neuroleptique serait responsable d'un taux de dyskinésies tardives comparable au placebo (0,2 % sur un essai à court terme). [27]

Seule l'étude à long terme de patients ayant été exclusivement traités par neuroleptiques de seconde génération permettra de conclure quant à une éventuelle innocuité de ces médicaments dans le domaine des dyskinésies tardives. [18]

*Traitement des dyskinésies tardives:*

Il n'existe aucun traitement curatif des dyskinésies tardives. Elles peuvent cesser après plusieurs mois (voire plusieurs années) d'arrêt des neuroleptiques. Dans certains cas, elles persistent de manière irréversible surtout lorsque le sujet est âgé. Dans d'autres cas, le tableau clinique ne permet pas l'arrêt total des neuroleptiques. La seule stratégie possible consiste alors à arrêter le neuroleptique causal et à lui substituer un atypique, potentiellement moins pourvoyeur de cet effet indésirable. La mélatonine et la vitamine E n'ont en effet pas définitivement fait la preuve de leur efficacité. Les dyskinésies tardives ne sont pas modifiées, et même parfois aggravées, par la prise d'anticholinergiques.[18]

**1.3. Épilepsie:**

Tous les neuroleptiques sont susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène. Toutefois, l'expression clinique de cette modification électrophysiologique est rare en pratique, sauf avec la clozapine (qui entraîne des crises d'épilepsie dans 5 % des cas lorsque sa posologie est comprise entre 600 et 900 mg/j). Les auteurs qui ont travaillé sur cette question se sont donc fondés essentiellement sur des études de cas et il serait imprudent de généraliser les conclusions obtenues. Il semble néanmoins que parmi les neuroleptiques de première génération, certains (tels que la chlorpromazine) augmentent plus particulièrement le risque de crise d'épilepsie, alors que d'autres (tels que l'halopéridol, le pimozide, la fluphénazine et la trifluopérazine) sont associés à un risque plus faible. Parmi les neuroleptiques de seconde génération, seule la clozapine est associée à un risque important, la rispéridone étant associée à un risque faible. [37]Des cas de crises d'épilepsie ont été rapportés lors de l'association de deux neuroleptiques de seconde génération.

Une étude électroencéphalographique [38] réalisée chez 323 patients hospitalisés en psychiatrie, dont 293 étaient traités par neuroleptiques, vient préciser les constatations exposées ci-dessus. En effet, dans cette étude, des anomalies électroencéphalographiques ont été retrouvées chez 56 patients traités et quatre non traités. Les résultats de cette étude montrent que le profil des neuroleptiques est très variable du point de vue électroencéphalographique. Les neuroleptiques de seconde génération sont en moyenne moins bien supportés que les plus anciens. Il faut toutefois mettre en rapport la mauvaise tolérance électroencéphalographique de l'olanzapine avec sa bonne tolérance clinique. [18]

**1.4. Céphalées:**

Cet effet indésirable est parfois associé à l'utilisation des antipsychotiques de seconde génération. Il est rare avec l'olanzapine et la rispéridone et fréquent avec l'aripiprazole et la quétiapine. [18]

**1.5. Accidents vasculaires cérébraux**

Des études contrôlées se sont avérées en faveur de l'augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) lors de l'utilisation prolongée de la rispéridone et de l'olanzapine chez les sujets âgés. [39] Une étude rétrospective canadienne récente a inclus 11 400 sujets de plus de 65 ans, non traités jusque-là par des neuroleptiques et ayant consommé des neuroleptiques de première génération ( $n = 1\ 015$ ), de la rispéridone ( $n = 6\ 964$ ) ou de l'olanzapine ( $n = 3\ 421$ ) pendant au moins 30 jours. Les résultats de cette étude montrent que les taux bruts d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) pour 1 000 personnes-années liés à la prise de neuroleptiques de première génération, [40,41] de rispéridone [41,42] ou d'olanzapine [40,4] ne diffèrent pas significativement d'un point de vue statistique, même si le risque relatif par rapport aux neuroleptiques de première génération était de 1,1 avec l'olanzapine et de 1,4 avec la rispéridone. Il est possible que la taille des échantillons inclus ne soit pas suffisante pour mettre en évidence cette différence sur le plan statistique. Le risque accru d'hypotension orthostatique sévère avec la rispéridone chez le sujet âgé peut jouer un rôle favorisant.

**II. Effets indésirables métaboliques et endocriniens:****11.1. Prise de poids**

Elle est retrouvée avec de nombreux neuroleptiques, qu'ils soient de première ou de seconde génération. La prise de poids débute généralement dès l'instauration du traitement, le poids pouvant se stabiliser ou même décroître après 1 an. [43] Cet effet indésirable est à la fois un facteur de mauvaise observance et un facteur de risque cardiovasculaire et métabolique. En effet, l'obésité, que l'on définit par un IMC - poids (kg)/(taille [m])<sup>2</sup> - supérieur à 30, favorise, outre l'apparition de complications ostéoarticulaires mécaniques, le développement d'un diabète non insulino-dépendant (type 2) et d'hyperlipidémies.[1 8]

### *Mécanismes de la prise de poids:*

La prise de poids sous neuroleptiques pourrait être liée à trois types de facteurs : une augmentation de l'apport calorique, une diminution de l'activité physique et une diminution du métabolisme de base. L'augmentation de l'apport calorique est probablement la conséquence d'une augmentation de l'appétit des patients. Or, l'appétit et le poids corporel sont régulés entre autres par les systèmes histaminergique et sérotoninergique. L'action des neuroleptiques sur ces deux types de récepteurs pourrait donc favoriser la prise de poids. [19,36] Le rôle de l'histamine sur l'éveil et l'appétit a été déduit de l'observation que les antihistaminiques  $H_1$  ne sont pas seulement sédatifs, mais qu'ils augmentent également l'appétit et le poids. Les neuroleptiques ayant des propriétés antihistaminiques augmentent particulièrement le poids. La sérotonine diminue l'appétit inversement, le blocage des récepteurs 5HT<sub>2C</sub> par certains neuroleptiques l'accroît. Par ailleurs, des facteurs génétiques pourraient jouer un rôle dans l'augmentation de l'appétit consécutive à la prise de neuroleptiques. Il pourrait donc exister une vulnérabilité génétique à la prise de poids sous neuroleptique. La diminution de l'activité physique est également favorisée par la sédation provoquée par les neuroleptiques. [18]

Enfin, la diminution du métabolisme de base pourrait expliquer la prise de poids de patients qui grossissent sans avoir apparemment augmenté leur ration alimentaire. Une diminution minime de la consommation d'énergie au repos (qui représente habituellement 70 % de la dépense d'énergie quotidienne) suffirait en effet à expliquer ce phénomène. Cette consommation d'énergie, comme la régulation des apports alimentaires, dépend en partie du taux sanguin de leptine. Ce peptide sécrété par les adipocytes (et dont la sécrétion augmente proportionnellement avec la masse grasseuse), agit sur des récepteurs hypothalamiques spécifiques pour réduire l'appétit et augmenter la thermogénèse, en partie par l'intermédiaire d'une stimulation du système sympathique. L'obésité est généralement associée à une augmentation des taux de leptine et à une probable résistance hypothalamique à cette hormone, ayant pour conséquence une augmentation de l'appétit et du poids. [44] De plus, l'hyperleptinémie pourrait altérer la sensibilité à l'insuline des récepteurs périphériques, ce mécanisme permettant d'expliquer le lien entre obésité et hyperinsulinisme par le biais de la résistance à l'insuline. La prise de neuroleptique peut entraîner une augmentation de la sécrétion de leptine. Cet effet pourrait être dû à une action directe de ces neuroleptiques ou bien, plus probablement à une action indirecte liée à la prise de poids consécutive. [43]

*Importance (le 1) prise de poids provoquée par les principaux neuroleptiques*

L'utilisation de la clozapine est liée à une prise de poids moyenne comprise entre 4 et 11 kg selon les études (Tableau 3). L'olanzapine entraîne une prise de poids comparable à celle de la clozapine, avec une moyenne atteignant 12 kg aux posologies usuelles dans une étude qui a exploité les résultats de quatre essais cliniques contre placebo et halopéridol, avec un total de presque 3 000 dossiers. La prise de poids dépend de la dose utilisée puisque cette même étude a montré qu'une posologie de 1 mg/j (posologie qui n'est pas utilisée en pratique courante) n'entraîne «qu'une» augmentation de poids de 3 kg. [45] Cependant, aux doses habituellement utilisées (5-20 mg/j) il n'y a pas d'effet dose. L'essentiel de la prise de poids se fait durant les 6 à 8 premières semaines, le plateau étant atteint dès la fin de la première année.[43] La prise de poids liée au traitement par la rispéridone n'est pas dose-dépendante et elle n'est pas corrélée non plus au taux plasmatique de rispéridone. Les études montrent que la prise de poids moyenne est comprise entre 2 et 3 kg par patient, que ce soit à 8 ou 30 semaines ou encore à 1 an. [43] La ziprasidone n'est associée en moyenne à aucune prise de poids ou à une prise minime (Moins de 1 kg en 6 semaines).

La méta-analyse d'Allison et al. [46] a inclus différentes études concernant entre autres la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone et la ziprasidone. Elle montre qu'après 10 semaines de traitement aux doses usuelles, la ziprasidone n'entraîne pas de prise de poids significative, alors que la clozapine fait prendre 4,45 kg, l'olanzapine 4,15 kg et la rispéridone 2,10 kg. Selon cette même étude, le sertindole conduit à prendre en moyenne 3 kg en 10 semaines. La quétiapine entraîne une prise de poids modérée et non dose-dépendante : en moyenne 3 kg durant les premiers mois, le poids restant stable ultérieurement. L'aripiprazole semble associé à une prise de poids moyenne minime, inférieure à 1 kg. La méta-analyse d'Allison et al. [46] a également mis en évidence la prise de poids après 10 semaines de traitement par différents neuroleptiques de première génération. L'halopéridol n'entraîne pas de prise de poids significative (moins de 1 kg). Le pimozide ne fait pas prendre de poids, voire pourrait en faire perdre. La loxapine n'entraîne pas de prise de poids. En moyenne, la chlorpromazine fait prendre moins de 3 kg et la thioridazine un peu plus.

Au total, ces données montrent qu'une prise de poids sous neuroleptique n'est pas l'apanage des médicaments de seconde génération. Toutefois, d'importantes différences existent entre les différents neuroleptiques et deux produits de seconde génération sont particulièrement iatrogènes dans ce domaine : la clozapine et l'olanzapine. De ce fait, leur prescription doit faire l'objet d'une évaluation soigneuse des bénéfices et des risques encourus. [18]

**Tableau3** : prise de poids moyenne sous neuroleptiques (pour détail des études, voir [43]).

Auteurs	Nombre de suets	Durée de l'étude	Neuroleptique	Posologie (tng)	Prise de poids
Cohen et al. (1990)	e	6,5 mois	Clozapine	175-600	112 kg
Leadhetier et al. (1992)	21	16 semaines	clozapine		e3 kg, 9961
Iamberti et al. 61992:1	36	6 mois	Clozapine	IX)	7,7 40 1
Umbrecht et al. (1994)	82	90 mois	(Clozapine	56*3-600	
Frankenburger et al. (1998)	42	3ans	Clozapine		
Reinstötter et al. (1999)	65	10mois	Clozapine		4,2 kg
Nemeroff et al. (1997)	3000	1 an	Olanzapine	12,5-17.5	12 kg
				1	3k8
Ikasky et al. (1997)	14,55	1 an	Olanzapine		> 9796
Weidenet al. (1996)		6 semaines	Olanzapine		
Sheltin et al. (1999)	9	16 semaines	Olanzapine		10kg
Shelton et al. (2001)		8 semaines	Olanzapine		6,07 kg
Clayton et al. (1999)		12 semaines	Risperidone	12	2kg
Owens (1994)	11	8 semaines	Risperidone	2-6-10-16	1-2 kg
Reeher et al. (1997)	1200	30 semaines	Risperidone		2,6 kg
Csemansky et al. (2002)		1 an	Risperidone		2,3 kg
Geodon Prescribing Information (2001)		4-6 semaines	Ziprasidone	10-200	>97)6
Wright et al. (1999)	219	1 an	Ziprasidone	40.80.160	
Wright et al. (2001)			Lipiasidone		
Johnson et al. (2000) et Rakowski (2000)	2216	1 an	Quétiapine	428	2,8 4
Aivanitis et Miller (1997)	361	6 semaines	Quétiapine		NS
Reclisi et al. (2002)	134	75. semaines	Quétiapine	473	1 kg

**11.2. Diabète:**

Le diabète est défini par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l, selon les critères proposés par l'American Diabetes Association en 1997 et retenus par l'ANAES en 1999. Le diabète expose à des complications métaboliques aiguës et il génère à long terme des complications cardiovasculaires générales, ainsi qu'une neuropathie diabétique.

**Hypothèses Physiopathologiques**

Les neuroleptiques, en particulier de seconde génération, ont été incriminés dans le développement d'un diabète (majoritairement de type 2, non insulino-dépendant) chez les patients psychotiques. Néanmoins, l'analyse du risque lié à la prise de ces médicaments est rendue complexe par le fait que la prévalence du diabète de type 2 est plus élevée chez les patients souffrant de schizophrénie non traitée que dans la population générale (deux à quatre fois plus). [47] Cela semble également être le cas dans le trouble bipolaire (deux à trois fois plus).[48] Des causes génétiques communes à ces troubles psychotiques et au diabète ou l'intervention des hormones hyperglycémiantes du stress pourraient expliquer cette association. [49] Par ailleurs, le mode de vie sédentaire, le tabagisme et le régime alimentaire trop riche en graisses ou globalement déséquilibré favorisent également le développement d'un diabète chez de nombreux schizophrènes.

Le rôle diabéto-gène des neuroleptiques pourrait s'exercer à plusieurs niveaux. Les neuroleptiques de seconde génération induisent une résistance périphérique à l'insuline associée à une sécrétion accrue d'insuline, à l'instar de ce qui est observé dans le diabète de type 2, par un mécanisme qui reste à déterminer. Les neuroleptiques pourraient inhiber le fonctionnement des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans par leur action antagoniste des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques et 5-HT<sub>2C</sub>. L'hypothèse d'une action antagoniste des récepteurs à la sérotonine découle, comme nous le verrons, de l'observation que les neuroleptiques, qui sont à la fois antagonistes de la dopamine et de la sérotonine, causent plus de diabètes que les autres. Enfin, de possibles effets toxiques directs des neuroleptiques sur les îlots de Langerhans ont été évoqués. [50]

***Diabète chez les patients sous neuroleptiques de première et seconde Génération:***

Seuls des essais cliniques contrôlés de grande ampleur pourront permettre de mettre définitivement en évidence l'effet propre des neuroleptiques sur la glycémie. Bien avant les études systématiques, des cas de diabète provoqués par la chlorpromazine avaient été rapportés dès les années 1950. L'introduction des phénothiazines a en effet multiplié par 4 l'incidence du diabète chez les patients hospitalisés en psychiatrie.[44] Des études mettent en évidence une augmentation de la prévalence du diabète chez les patients traités par neuroleptiques de première génération (quoique moins importante qu'avec ceux de seconde génération) et cela en particulier chez les patients de moins de 60 ans. Semyak et al.[51] ont étudié 38 632 patients aux États-Unis. La prévalence du diabète observée avec les neuroleptiques de première génération peut être considérée comme plus élevée que celle de la population générale américaine.

La clozapine entraîne une augmentation de la glycémie, y compris chez les patients ayant auparavant une régulation glycémique normale.[44] Dans une étude observationnelle de 82 patients traités par clozapine sur une période de 5 ans, [52] 37 % ont développé un diabète. Par rapport aux neuroleptiques de première génération, la clozapine paraît associée à un risque de diabète plus important chez les sujets jeunes (âgés de 25 à 34 ans). Les études ayant comparé l'effet diabéto-gène de la clozapine, de l'olanzapine et de la quétiapine à celui de la rispéridone montrent que ce dernier neuroleptique induirait moins ou pas d'hyperglycémie contrairement aux deux premiers. La rispéridone pourrait même être moins iatrogène de ce point de vue que l'halopéridol. [37,53] En contrôlant l'effet de l'âge, les patients sous neuroleptiques de seconde génération présentent un risque de diabète plus élevé de 9 % par rapport à ceux sous neuroleptiques de première génération. Cet effet est particulièrement important chez les patients de moins de 40 ans. Selon cette étude, tous les neuroleptiques de seconde génération sont associés

à un risque élevé dans cette tranche d'âge. Les données actuelles laissent penser que l'aripiprazole et la ziprasidone seraient peu diabétogènes. [18]

***Prévention du diabète et de ses complications chez les patients sous neuroleptiques:***

La prévention du développement d'un diabète repose sur la recherche des antécédents personnels et familiaux, le contrôle de la ration calorique, la limitation du tabagisme (inducteur d'hyperinsulinisme), la réduction de la sédation iatrogène et la mise en oeuvre d'exercice physique. Une intolérance au glucose ou un diabète représentent une contre-indication relative à la prise de clozapine, d'olanzapine et éventuellement de quétiapine. [18]

### **11.3. Dyslipidémies:**

La schizophrénie est associée à un doublement du risque de mortalité par pathologie cardiovasculaire. [54] Outre le tabagisme considérable de ces patients, les hyperlipidémies (hypertriglycéridémies et hypercholestérolémies) font partie des facteurs de risque cardiovasculaire qui doivent être pris en considération, au même titre que le diabète et la prise de poids. Des études réalisées à partir des années 1970 ont mis en évidence le rôle iatrogène des phénothiazines (dont la chlorpromazine et la lévomépromazine) sur le bilan lipidique. Ces substances entraînent en effet des hypertriglycéridémies et des hypercholestérolémies. Au contraire, les butyrophénones (telles que l'halopéridol) sont relativement exemptes de ce type d'effets indésirables. [54] Parmi les neuroleptiques de seconde génération, seules les dibenzodiazépines sont associées à des effets notables sur les lipides sanguins. La grande majorité des études concernant la clozapine montre une association entre ce neuroleptique et l'hypertriglycéridémie, mais pas l'hypercholestérolémie. En ce qui concerne l'olanzapine, les études ont également rapporté un effet plus marqué sur les triglycérides (avec un risque d'hypertriglycéridémie sévère), que sur la cholestérolémie. La clozapine et l'olanzapine ont donc un effet iatrogène indéniable sur les lipides plasmatiques. [44,54] Le risque d'accident cardiovasculaire majeur pourrait être multiplié par 2 à 4 chez un fumeur ne présentant pas d'hypertension artérielle exposé à une dibenzodiazépine pendant 10 ans. [54] De ce fait, ces médicaments font l'objet d'une contre-indication relative en cas d'hyperlipidémie. La proximité structurale de la quétiapine avec la clozapine et l'olanzapine laisse craindre un effet délétère de ce neuroleptique. [18]

Au contraire, les études ayant à ce jour concerné la rispéridone la ziprasidone et l'aripiprazole permettent de conclure provisoirement à l'innocuité de ces produits en ce domaine.

[44,54] L'utilisation de l'amisulpride n'a conduit à aucune observation de dyslipidémie. La prescription de neuroleptiques à des patients schizophrènes qui cumulent déjà plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires doit tenir compte du risque intrinsèque lié à l'utilisation de ces médicaments. La présence d'une dyslipidémie doit conduire à ne pas utiliser la clozapine, l'olanzapine et éventuellement la quétiapine, sauf en cas de nécessité clinique majeure. [18]

#### 11.4 Effets endocriniens:

Les neuroleptiques stimulent la libération de prolactine, de melanocyte- stimulating hormone (MSH) (source d'hyperpigmentation oculaire et cutanée) et d'hormone antidiurétique (ADH), alors qu'ils inhibent la sécrétion d'adrenocorticotrophic hormone (ACTH) , de growth hormone (GH), de thyroid stimulating hormone(TSH), de follicule stimulating hormone (FSH) et de luteinizing hormone (LH).[1 8]

##### *II.4.a. hyperprolactinémie:*

La libération de prolactine est puissamment inhibée par la dopamine (via les récepteurs D2 tubéro-infundibulaires). Les neuroleptiques peuvent ainsi induire une hyperprolactinémie. Celle-ci peut être responsable d'une galactorrhée et d'une aménorrhée (même si celle-ci résulterait plutôt des effets inhibiteurs des neuroleptiques sur la FSH et la LH). Ces effets dépendent de la posologie, de la durée du traitement, du type de neuroleptique (cet effet est plus fréquemment observé avec la thioridazine la rispéridone, ou encore l'amisulpride). [55] Parmi les neuroleptiques atypiques, la clozapine, le sertindole, la ziprasidone et la quétiapine induisent peu, ou pas, d'hyperprolactinémie. Chez l'animal, l'hyperprolactinémie accroît le risque de tumeur mammaire. Cependant, ce risque n'a pas été mis en évidence dans l'espèce humaine. Le risque ostéoporotique pourrait être accru par une hyperprolactinémie prolongée. Chez l'homme, l'apparition d'une gynécomastie dépendrait du ratio androgènes/œstrogènes. [18]

##### *II.4.b. Effets secondaires sexuels*

Une diminution de l'intérêt sexuel est fréquemment observée avec les phénothiazines et les butyrophénones. L'antagonisme des récepteurs dopaminergiques (entraînant une hyperprolactinémie) et les effets inhibiteurs des neuroleptiques sur la libération des hormones gonadotropes contribuent à expliquer cet effet inhibiteur sur la sexualité. Les neuroleptiques ayant des propriétés antagonistes (adrénergiques et anticholinergiques puissantes ou ceux qui induisent une hyperprolactinémie) sont associés à une plus grande fréquence d'effets secondaires sexuels. [55]

**II.4.c. Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique**

Ce syndrome peut entraîner une hyponatrémie de dilution et des symptômes d'intoxication à l'eau en particulier lorsqu'il s'accompagne d'une polydipsie. La prise en charge repose sur l'interruption du neuroleptique incriminé et sur la restriction des apports hydriques. Des cas de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ont en particulier été rapportés lors de la prise de chlorpromazine, de fluphénazine, d'halopéridol, de thioridazine ou de clozapine. Ils ne semblent pas avoir été particulièrement observés en début de traitement, contrairement à ce qui est décrit avec les antidépresseurs. [56]

**II.4.d. Effets thyroïdiens**

Un tableau clinique proche de la crise thyrotoxisque et du syndrome malin des neuroleptiques a été observé lors de la prise d'halopéridol ou de perphénazine chez des patients hyperthyroïdiens.[57] Ce tableau comprenait fièvre, rigidité, dyspnée, dysphagie et sueurs profuses. La quétiapine a été associée à une élévation de la TSH dans les études précédant sa mise sur le marché.

**III. Effets Indésirables Psychiques Et Co2nitifs****III.!. Effets Indésirables Psychiques**

La prescription de neuroleptiques de première génération peut provoquer l'apparition d'un tableau dépressif ou anxieux. Trois hypothèses principales permettent d'expliquer l'effet dépressogène des neuroleptiques de première génération: un effet iatrogène direct, la production de symptômes dépressifs dans le cadre d'un syndrome extrapyramidal ou encore la disparition d'un tableau délirant qui masquait ou protégeait d'une dépression sous-jacente. Dans un grand nombre de cas, les symptômes dépressifs existent avant l'instauration des neuroleptiques et ils s'améliorent sous traitement. [58] Contrairement aux neuroleptiques de première génération, les neuroleptiques de seconde génération ont été associés à des effets bénéfiques sur l'humeur et l'anxiété.[59] Un quart des patients prenant de l'aripiprazole se plaignent d'anxiété (ce chiffre étant très proche de celui qui est obtenu lors de l'utilisation d'un placebo). [26] L'instauration d'un traitement par ziprasidone a été associée dans certains cas à un effet stimulant. Cet effet, caractérisé en particulier par une instabilité motrice, céderait lors de l'augmentation de la posologie de ce médicament. [18]

**111.2. Effets cognitifs:**

Les effets des neuroleptiques sur la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et l'apprentissage doivent être considérés dans le contexte des troubles cognitifs liés à la maladie mentale elle-même. La schizophrénie, en particulier, est associée à une altération significative des performances dans ce domaine. Il est donc très important de déterminer si un neuroleptique donné a un effet bénéfique ou délétère sur les performances neurocognitives de ces patients. Les neuroleptiques de première génération diminuent les performances motrices et ont des effets négatifs sur l'apprentissage. Des études sur l'animal ont mis en évidence que ces effets, dus à l'action de ces médicaments sur les noyaux gris centraux, peuvent réduire quasiment à néant toute possibilité d'apprentissage lorsque les récepteurs D2 striataux sont saturés à plus de 80 %. En clinique, les patients se plaignent de sédation, de troubles mnésiques, ou encore de troubles de l'attention. Certains de ces effets indésirables sont à rapporter aux effets anticholinergiques des médicaments employés.[ 18]

L'utilisation des neuroleptiques de seconde génération n'a pas les mêmes inconvénients puisqu'une méta-analyse ayant inclus les études répondant à des critères méthodologiques précis montre que ces médicaments entraînent globalement une amélioration significative de la fluence verbale, des performances motrices fines, des fonctions exécutives et des différentes formes d'attention. L'apprentissage et les fonctions mnésiques sont moins améliorés par ces médicaments. Les effets cognitifs d'un neuroleptique peuvent être mis en rapport avec son profil d'action pharmacologique. De ce point de vue, une baisse des performances cognitives est attendue avec un médicament entraînant une réduction de l'activité cholinergique muscarinique, de l'activité 5-HT<sub>2A/2C</sub>, alpha2A ou D1/D2 ou bien une augmentation de l'activité 5-HT<sub>1A</sub>. Au contraire, une augmentation de l'activité cholinergique muscarinique, de l'activité 5-HT<sub>2M/2C</sub>, ou de l'activité alpha2A entraîne une augmentation des performances cognitives. Les médicaments qui augmentent le nombre de récepteurs D1 ou leur activité pourraient aussi améliorer ces performances. [18]

**IV. Effets indésirables neurovégétatifs****1V.1. Effets anticholinergiques**

Les neuroleptiques possédant des propriétés anticholinergiques sont principalement les phénothiazines pipéridinées et aliphatiques, ainsi que la clozapine et l'olanzapine. Ces propriétés jouent un rôle dans la bonne tolérance neurologique de ces médicaments. Outre cela, elles sont

responsables d'un certain nombre d'effets indésirables entraînant des contre-indications et la nécessité de surveiller la tolérance de ces produits. [18]

#### ***IV.1.a. Effets anticholinergiques centraux:***

Ces effets comprennent l'aggravation ou la production de symptômes confusionnels ou encore des modifications de l'humeur (euphorie). Outre cela, on retient également les troubles mnésiques et attentionnels, dont on a évoqué la participation hypothétique à l'aggravation de troubles démentiels. Enfin, les effets anticholinergiques des neuroleptiques ont été incriminés dans l'apparition des dyskinésies tardives (après qu'on leur a attribué au contraire un rôle dans la prévention de celles-ci), sans que cet effet puisse être démontré formellement. [28]

#### ***IV.1. b. Effets anticholinergiques périphériques***

Ils se caractérisent en particulier par les effets suivants : sécheresse buccale (associée à un risque accru de caries dentaires), constipation, troubles de la miction (voire rétention aiguë d'urines), troubles de l'accommodation et mydriase avec risque de fermeture de l'angle iridocornéen. Les neuroleptiques ayant des propriétés anticholinergiques sont donc contre-indiqués en cas de glaucome aigu à angle fermé et d'hypertrophie bénigne de la prostate associée à une dysurie. Les effets anticholinergiques des neuroleptiques tels que la clozapine et les phénothiazines peuvent altérer la déglutition et favoriser les fausses routes. Ils peuvent également ralentir la vidange gastrique et freiner la motilité intestinale et entraîner, de ce fait, un reflux gastro-oesophagien, une anorexie, des nausées, des vomissements, ainsi qu'une constipation.[18]

## **IV.2. Autres effets neurovégétatifs**

#### ***IV.2.a. Effets antagonistes du système adrénergique***

Les principaux effets indésirables dus à une action sur les récepteurs  $\alpha_1$  sont les suivants: sédation, hypotension orthostatique (l'importance de celle-ci n'étant pas corrélée à l'affinité d'un neuroleptique pour les récepteurs  $\alpha_1$ ), palpitations et parfois sialorrhée (ce dernier effet est en particulier observé chez environ 25-30 % des patients recevant de la clozapine, du fait des propriétés anti- $\alpha_1$  et anti- $\alpha_2$  de ce médicament qui s'opposent à ses effets anticholinergiques). La thioridazine entraîne des hypotensions plus importantes que la chlorpromazine ou l'halopéridol. La clozapine et la quétiapine peuvent entraîner une tachycardie de repos et une hypotension orthostatique notables, du fait de leur effet antagoniste  $\alpha_1$ . Une

augmentation posologique progressive permet de réduire le risque d'hypotension grâce à la tolérance qui s'instaure alors. [18]

#### *IV.2.b. Syndrome malin des neuroleptiques:*

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une complication potentiellement létale des neuroleptiques. Le premier cas a été décrit par Delay et Deniker dès 1961. L'incidence est faible (cet effet indésirable touche de 0,02 à 2,5 % des sujets traités par des neuroleptiques). Ce syndrome a été observé avec tous les neuroleptiques sauf avec l'aripiprazole, mais le recul pour ce dernier est probablement insuffisant. Il est caractérisé par une rigidité musculaire, qui se traduit par une élévation des créatines phosphokinases (CPK), parfois majeure, et une hyperthermie (le SMN étant d'autant plus sévère que la température dépasse 38,5 °C) qui sont les trois critères majeurs pour le diagnostic selon Levenson . Une dysrégulation neurovégétative (tachycardie, sueurs profuses, hyperpnée, pression artérielle variable) et des troubles de conscience peuvent survenir. Le tableau peut conduire, en l'absence de traitement, au décès en 24 à 48 heures (20 % de mortalité). Une hyperleucocytose est souvent associée. La déshydratation, qui est fréquente, doit être corrigée.

Les facteurs de risque sont le sexe masculin, la jeunesse (moins de 40 ans), la présence d'un trouble bipolaire, l'administration parentérale de neuroleptique, le début du traitement, l'existence d'un trouble cérébral organique ou l'usage d'autres psychotropes en association. Le diagnostic différentiel avec une symptomatologie extrapyramidale importante, une infection, un coup de chaleur, une hémorragie méningée ou une catatonie létale peut être difficile. Cependant, l'interruption du traitement neuroleptique en urgence s'impose au moindre doute ainsi que l'hospitalisation. . Un traitement symptomatique (antipyrétique, maintien des fonctions vitales, correction de la déshydratation) est indispensable. Un traitement agoniste dopaminergique par la bromocriptine ou encore un traitement par dantrolène peuvent être prescrits en fonction de la sévérité du tableau clinique. Le traitement réduirait de moitié la mortalité.[1 8] La cause la plus probable du SMN serait l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques centraux. La thioridazine ou la clozapine seraient moins souvent associées au risque de SMN et pourraient représenter une alternative thérapeutique intéressante. Le dépistage précoce du SMN chez tout sujet traité par des neuroleptiques doit demeurer une préoccupation constante du clinicien. [18]

## V. Effets Indésirables Cardiaques

Les effets indésirables cardiaques des neuroleptiques sont connus depuis de nombreuses années mais depuis peu, des mises en garde sont faites dans le Vidal® pour la plupart des neuroleptiques. Ces effets avaient été rapportés initialement avec la chlopromazine utilisée à doses élevées, la thioridazine (parfois dès la dose de 100 mg/j), le dropéridol (dont l'utilisation est associée à d'importantes restrictions), le pimozide et le sultopride (la forme injectable ayant été retirée du marché). Ils ont également été observés avec l'halopéridol utilisé à forte dose (plus de 35 mg/j), rapidement ou par voie intraveineuse. En dehors des morts subites par fibrillation ventriculaire, des palpitations, une tachycardie, des syncopes ainsi que des modifications électrocardiographiques (ECG) (allongement de l'espace PR, onde T anormale) ont été rapportées lors des traitements neuroleptiques. [18]

Les neuroleptiques induisent un allongement de l'intervalle QT qui expose à un risque de torsade de pointes qui peut se compliquer de fibrillation ventriculaire, voire de mort subite. En ce qui concerne les neuroleptiques classiques, des torsades de pointes ont été signalées avec la cyamémazine, la lévomépromazine et le sulpiride. Des allongements de l'espace QT ont été décrits avec la pipampérone (dont des décès), le penfluridol, la perphénazine, la propériciazine, la pipotiazine, et la fluphénazine, la loxapine (précaution non mentionnée dans le Vidal®) et le flupenthixol (précaution non mentionnée dans le Vidal®). [18]

En ce qui concerne les neuroleptiques atypiques, des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés avec l'olanzapine (risque de syncope mentionné dans le Vidal®), la rispéridone, la clozapine (des cas de mort subite inexplicée sont mentionnés dans le Vidal®), la ziprasidone et, plus rarement, avec la quétiapine. Des torsades de pointe ont été signalées avec l'amisulpride. La commercialisation du sertindole a été suspendue en raison de cas d'allongement du QT. L'utilisation de l'aripiprazole n'est, semble-t-il, pas associée à une augmentation significative de la durée du QTc, [26] mais sa commercialisation est trop récente pour évaluer définitivement le risque lié à sa prescription. Des cas de myocardite parfois mortelle ont été rapportés lors de l'utilisation de la clozapine. Par ailleurs, le risque de morbidité cardiovasculaire est accru chez le sujet schizophrène, indépendamment de la prescription de neuroleptiques (risque multiplié par 2,5 environ) (voir les effets métaboliques et endocriniens des neuroleptiques). [18]

Tous ce qui se rapporte avec cet effet indésirable est détaillé dans un chapitre à part qui est intitulé Cardiotoxicité des neuroleptiques.

**VI.1. Effets hématologiques**

L'effet hématologique le plus sévère est l'agranulocytose observée chez 0,4 % (jusqu'à 1 % par an) des patients traités par clozapine et bénéficiant d'une surveillance hebdomadaire de leur numération-formule sanguine (NFS) . Dans 80 % des cas, l'agranulocytose se produit dans les 18 premières semaines du traitement. Son mécanisme pourrait être auto-immun, comme l'attestent une apparition plus rapide lors de la réintroduction de la clozapine (contre-indiquée en pratique clinique) et la présence d'anticorps spécifiques de type immunoglobulines M (IgM) chez les patients développant une agranulocytose. Des cas d'éosinophilie, de leucocytose et de thrombocytopénie ont été rapportés chez des patients traités par olanzapine après interruption de la clozapine. En revanche, l'olanzapine peut être utilisée chez des patients ayant présenté une agranulocytose sous clozapine, cet effet n'étant pas associé à la prise d'olanzapine. L'utilisation de fortes doses de phénothiazines est associée à un risque d'agranulocytose d'environ 1 pour 10 000 et un risque de leucopénie bénigne d'environ 10 % . L'agranulocytose induite par les phénothiazines se produit 10 à 90 jours après l'instauration du traitement, surtout chez les femmes âgées. Elle serait due à une toxicité directe sur la moelle osseuse. L'agranulocytose provoquée par la clozapine ou les phénothiazines est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Elle nécessite une prise en charge médicale spécifique. [18]

**VI.2. Effets Digestifs, Hépatiques Et Biliaires**

Les neuroleptiques peuvent entraîner une élévation des transaminases, une rétention biliaire, voire une cytolysse hépatique. La chlorpromazine est le produit le plus fréquemment impliqué dans ces complications. La molécule mère ou ses métabolites hydroxylés posséderaient une toxicité hépatique propre. [55] Environ 1 à 2 % des patients sous chlorpromazine développent un ictère dans les cinq premières semaines du traitement. Il pourrait s'agir d'une réaction d'hypersensibilité, étant donné son association à une poussée fébrile, une éosinophilie et à une éruption cutanée.

La toxicité hépatique de l'halopéridol s'exprimerait chez environ 0,2 % des patients. Plus communément, une élévation modérée et transitoire des enzymes hépatiques est fréquente lors de l'utilisation de la chlorpromazine, la clozapine et l'olanzapine. Elle disparaît habituellement malgré la poursuite du traitement. [18]

**VI.3. Effets Dermatologiques:**

La photosensibilisation, les éruptions cutanées et une pigmentation excessive de la peau sont les effets secondaires cutanés les plus fréquemment observés. Les réactions cutanées peuvent être phototoxiques, précoces (érythème et oedème) ou photoallergiques plus rares, plus tardives et immunoallergiques (éruption eczématiforme, lichéniforme ou urticarienne) affectant les régions cutanées exposées au soleil. La thioridazine ou la chlorpromazine peuvent provoquer des hyperpigmentations (avec une coloration mauve pour la chlorpromazine). Une alopecie a été rapportée avec l'halopéridol ou les neuroleptiques de seconde génération. Différentes lésions cutanées ont été rapportées sous aripiprazole prurit, sécheresse cutanée, ulcère cutané, eczéma, etc. Des réactions cutanées sévères sont plus rarement observées avec la rispéridone, la clozapine, l'olanzapine, la ziprasidone, la quétiapine ou encore la chlorpromazine. [18]

**VIA. Effets oculaires**

L'utilisation des phénothiazines à fortes doses (en particulier la thioridazine **et la** chlorpromazine) peut entraîner des rétinites pigmentaires et des opacités cornéennes. Une cataracte peut également venir compliquer l'utilisation des neuroleptiques. Parmi les neuroleptiques de première génération, les phénothiazines et l'halopéridol peuvent favoriser l'opacification du cristallin. Le rôle des neuroleptiques de seconde génération dans le développement de la cataracte reste à éclaircir. Des cataractes ont été observées sous olanzapine, quétiapine, ziprasidone et aripiprazole. Néanmoins, aucune relation de cause à effet n'a pu être formellement établie entre ces neuroleptiques et cette affection oculaire. Au total, un examen régulier du cristallin est souhaitable chez les patients recevant des phénothiazines ou de la quétiapine au long cours. [18]

**V1.5. Syndrome de sevrage:**

**Des** symptômes de sevrage associant des troubles digestifs, des sueurs, une insomnie, une irritabilité, une anxiété ont été décrits dans la semaine qui suit l'interruption brutale d'un traitement neuroleptique. Ces symptômes sont surtout observés avec les neuroleptiques à fort potentiel anticholinergique (clozapine, olanzapine, thioridazine) ou lorsque les correcteurs anticholinergiques associés sont interrompus brutalement. [18]

**VI. Térato2énicité:**

La plupart des neuroleptiques traversent la barrière placentaire. Leurs effets sur le fœtus ou l'embryon dépendent de la molécule, de la dose, et du stade de la grossesse. [55] La plupart des études concluent à l'absence de tératogénicité des neuroleptiques classiques mais quelques études font état d'une augmentation de l'incidence des malformations cardiovasculaires après exposition in utero à des phénothiazines. En fin de grossesse, l'administration de phénothiazines expose le bébé à la naissance à une hypertonie, à des tremblements, à un effet dépresseur respiratoire, à une hypothermie, à une hypotension artérielle et parfois à des convulsions, des obstructions intestinales fonctionnelles ou encore un ictère néonatal. Les risques foetaux associés aux neuroleptiques de seconde génération sont encore mal connus. Lors de l'utilisation de la clozapine au cours de la grossesse, un risque accru de résorption osseuse a été observé chez la mère et le fœtus. Quant aux conséquences éventuelles d'un traitement neuroleptique sur le développement neuropsychologique ultérieur de l'enfant, il demeure très mal connu. [18]

***Allaitement:***

La plupart des neuroleptiques sont présents dans le lait maternel. Cette observation doit inciter à la prudence lors de la prescription de neuroleptiques chez la femme qui allaite. La clozapine doit en particulier être évitée en raison du risque d'agranulocytose et de sédation chez le nourrisson.[18]

**VII. Contre-Indications des neuroleptiques:**

Les contre- indications des neuroleptiques sont rares; le réel problème de cette classe thérapeutique étant représenté par les indications délicates (grossesse, âge, pathologies associées, interactions médicamenteuses...)

Les contre-indications classiques sont:

- > Les comas toxiques (alcooliques, barbituriques....),
- > Adénome prostatique et glaucomes à angle fermé qui contre indique surtout l'usage des phénothiazines aliphatiques(en raison de leurs propriétés anticholinergiques), et encore plus celui des correcteurs,
- > Les porphyries (contre-indication controversées),
- > Les phéochromocytomes qui contre-indiquent les benzamides,
- > Les myasthénies, maladie de Parkinson, sclérose en plaque, antécédents d'hémiplégie,

Neutropénie, antécédents d'agranulocytose toxique, d'hémopathie toxique proscrire la clozapine,

> Insuffisance hépatocellulaire : réduire la posologie ou espacer les administrations,

> Sujets âgés: éviter les molécules trop sédatives, trop incisives ou trop anticholinergiques,

> Epilepsie : prudence avec certaines molécules,

Femme enceinte : ne pas administrer de phénothiazines aliphatiques, mais, de toute façon, réduire au maximum la posologie des neuroleptiques durant la grossesse et renoncer à l'allaitement maternel. [1,9, 61,62]

### VIII. Surdoses d'antipsychotiques

Les symptômes d'une surdose d'antipsychotiques comportent des symptômes extrapyramidaux, une mydriase, une diminution des réflexes ostéo-tendineux, une tachycardie et une hypotension. L'évolution d'une surdose par les antipsychotiques est généralement favorable, sauf avec la thioridazine et la mésoridazine, ou si le patient a également ingéré d'autres dépresseurs du SNC. Les symptômes sévères de surdose incluent confusion mentale, coma, dépression respiratoire et convulsions. L'halopéridol fait partie des neuroleptiques les moins dangereux en cas de surdose. A l'électroencéphalogramme, une surdose se manifeste par un ralentissement diffus et une diminution de voltage des ondes cérébrales. Les phénothiazines pipérazinées (la thioridazine par exemple) peuvent entraîner un bloc cardiaque et une fibrillation ventriculaire fatale. Le traitement des surdoses repose sur l'ingestion de charbon activé et si possible un lavage gastrique. Les émétiques doivent être évités puisque les actions antiémétiques des neuroleptiques inhibent leur efficacité. Les convulsions peuvent être traitées par diazépam IV ou phénytoïne. L'hypotension peut être traitée par noradrénaline mais pas par adrénaline. [9, 16, 63]

# CHAPITRE

**ELECTROPHYSIOLOGIE  
CARDIAQUE**

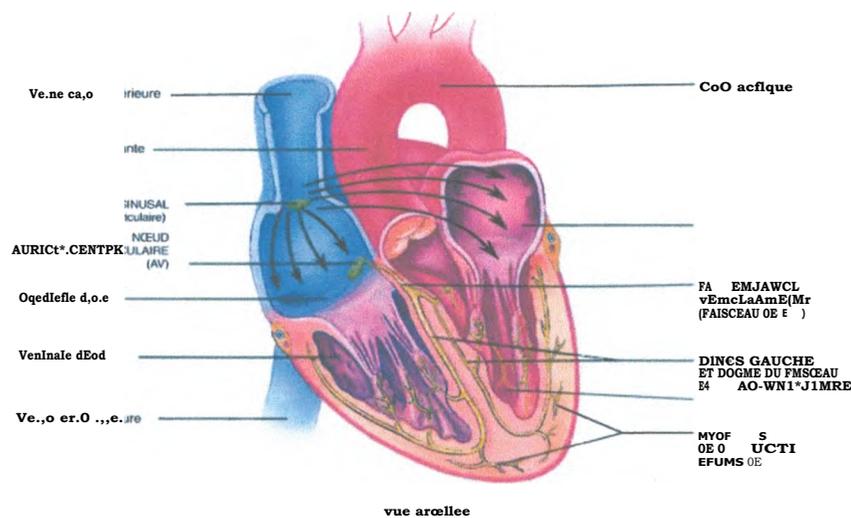
CHAPITRE III: Electrophysiologie Cardiaque

I. Le système de conduction et le stimulateur cardiaque:

Une activité électrique rythmique intrinsèque est la force à la base des battements continus du coeur. Certaines cellules du muscle cardiaque produisent des ondes d'excitation spontanées (potentiel d'action) qui entraînent les contractions cardiaques. C'est la raison pour laquelle un coeur entièrement retiré du corps, par exemple, continuera de battre même si tous les nerfs ont été coupés. Les signaux venant du système nerveux autonome et les hormones, comme l'adrénaline, contenues dans le sang, modifient en fait les battements cardiaques, mais ils n'établissent pas leur rythme fondamental.

Les cellules autorythmiques: le système de conduction:

Pendant le développement embryonnaire, une faible partie des fibres du muscle cardiaque (environ 1%) présente des caractéristiques *d'auto excitabilité*, c'est-à-dire une capacité de produire spontanément et de façon rythmée des potentiels d'action (influx électriques). Les fibres autorythmiques ont deux fonctions principales. Elles servent de *stimulateur cardiaque* (pacemaker), en établissant le rythme de tout le coeur, et elles forment le *système de conduction*, la voie de conduction des ondes d'excitation dans le muscle cardiaque. Grâce à ce système, les cavités cardiaques se contractent de manière coordonnée, faisant du coeur une pompe efficace. La **Figure 02** indique les composantes du système de conduction: a)le noeud sinusal ou sino-auriculaire (SA), b) le noeud auriculo-ventriculaire 'AV), c)le faisceau auriculo-ventriculaire (faisceau de His), d) les branches droite et gauche de ce dernier et e) les myofibres de conduction (réseau de Purkinje).



**Figure 02:** Système de conduction du coeur. Les flèches indiquent le trajet de l'influx dans les oreillettes.

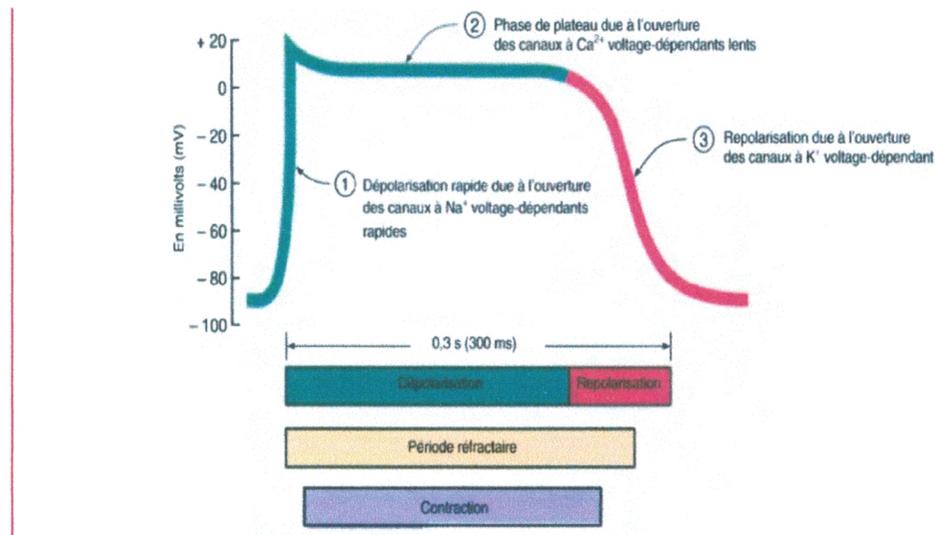
Normalement l'excitation cardiaque part du noeud sinusal, ou centre d'autorythmicité (ou pacemaker), situé dans la paroi de l'oreillette droite, au débouché de la veine cave supérieure. Chaque excitation du noeud sinusal propage dans le coeur par le système de conduction et les jonctions lacunaires des disques intercalaires. Sous l'effet de l'excitation, les oreillettes se contractent d'abord, puis c'est le tour des ventricules.

L'influx cardiaque part du noeud sinusal, se propage dans toutes les fibres auriculaires et descend vers le noeud auriculo-ventriculaire (AV), situé près de la portion inférieure du septum inter auriculaire, entre les deux oreillettes. A partir du noeud auriculo-ventriculaire, l'influx se propage vers un faisceau de fibres conductrices, le faisceau auriculo ventriculaire (AV) ou faisceau de His, la seule connexion électrique entre les oreillettes et les ventricules. (D'ailleurs, les anneaux et feuillets fibreux de tissu conjonctif servent d'isolant électrique entre les oreillettes et les ventricules.). Après s'être propagé le long du faisceau de His, l'influx se répand alors dans les branches gauches et droites, poursuivant sa course à travers le septum inter ventriculaire vers l'apex du coeur. Enfin, les myofibres de conduction réseau de Purkinje) de large diamètre conduisent rapidement l'influx dans la masse du tissu musculaire ventriculaire.

Parfois, un point autre que le noeud sinusal devient le stimulateur cardiaque, parce qu'il développe une auto excitabilité anormale. On appelle ce genre de site foyer ectopique (ektopus : éloigné de sa place). Le foyer ectopique ne peut fonctionner qu'occasionnellement, en produisant des battements supplémentaires, ou bien il peut entraîner le coeur pendant une certaine période de temps. Les déclencheurs de l'activité ectopique comprennent la caféine, la nicotine, les déséquilibres électrolytiques, l'hypoxie, et les réactions toxiques aux drogues comme la digitaline.

### **H. La physiologie de la contraction du muscle cardiaque:**

L'onde d'excitation qui part du noeud sinusal se propage le long du système de conduction et se répand pour exciter les fibres musculaires auriculaires et ventriculaires «du travail », appelées fibres contractiles. Les fibres contractiles ont un potentiel membranaire de repos de -90mV environ. Lorsqu'elles sont activées par l'excitation des fibres voisines, certains canaux à sodium (Na<sup>+</sup>) s'ouvrent très rapidement; on les appelle canaux à Na<sup>+</sup> voltage-dépendants rapides. Cette augmentation de la perméabilité membranaire permet une entrée de sodium dans le sens de son gradient de concentration et produit une dépolarisation rapide (Figure 03).



**Figure03:** influx (potentiel d'action) dans une fibre contractile ventriculaire. Le potentiel membranaire de repos est d'environ -90 m V.

Au cours de l'étape suivante, appelée phase de plateau. Des canaux  $\text{Ca}^{2+}$  voltage-dépendants lents s'ouvrent, permettent aux ions calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) d'entrer dans le cytosol. Certains ions  $\text{Ca}^{2+}$  traversent le sarcolemme (membrane plasmique) à partir du liquide extracellulaire (dont la Concentration en ions  $\text{Ca}^{2+}$  est plus grande) alors que d'autres ions  $\text{Ca}^{2+}$  sortent du réticulum sarcoplasmique pour passer dans la fibre. L'accumulation combinée d'ions sodium et calcium dans le cytosol maintient la dépolarisation pendant 0.25s environ (250ms). Par comparaison, la dépolarisation dans un neurone ou dans une fibre musculaire squelettique dure environ 1 ms.

Les étapes suivantes sont semblables dans les fibres musculaires cardiaques et les fibres musculaires squelettiques. Les ions  $\text{Ca}^{2+}$  se lient à la troponine, ce qui permet aux filaments d'actine et de myosine de commencer à glisser les uns sur les autres et à la tension de commencer à se développer. Les substances qui modifient le mouvement du  $\text{Ca}^{2+}$  à travers les canaux à  $\text{Ca}^{2+}$  lents influent sur la force des contractions cardiaques. L'adrénaline, par exemple, entraîne l'augmentation de la force de contraction en augmentant l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$ . Certains médicaments, appelés à juste titre agents bloqueurs des canaux calcium, comme le vérapamil, réduisent l'apport de  $\text{Ca}^{2+}$  et diminuent la puissance des battements cardiaques.

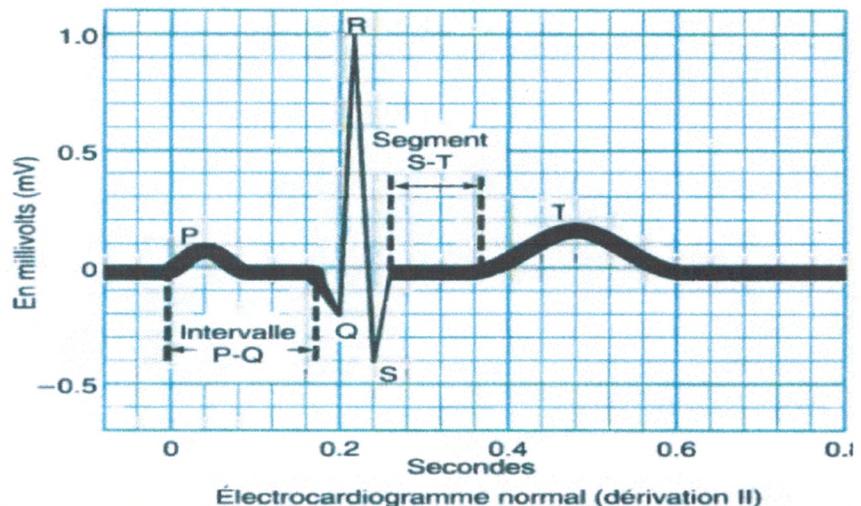
La phase de repolarisation (rétablissement du potentiel de repos membranaire) de l'influx dans une fibre musculaire cardiaque ressemble à la repolarisation dans d'autres tissus excitables; après un délai (qui est particulièrement prolongé dans le muscle cardiaque). Les canaux potassium voltage-dépendants ( $K^+$ ) s'ouvrent, et les ions potassium ( $K^+$ ) diffusent à l'extérieur de la fibre le long de leur gradient de concentration. En même temps, les canaux  $Na^+$  et  $Ca^{2+}$  se ferment, ce qui ralentit, puis interrompt l'entrée de ces deux ions. Comme un plus grand nombre d'ions  $K^+$  quittent la fibre et qu'un nombre moins grand de  $Na^+$  et de  $Ca^{2+}$  y pénètrent, le potentiel de repos négatif de la membrane (-90mv) est restauré et la fibre musculaire se relâche.

Dans le muscle, la période réfractaire est l'intervalle de temps durant lequel une seconde contraction ne peut être déclenchée. La période réfractaire d'une fibre cardiaque est plus longue que la contraction même (**Figure 03**). Par conséquent, une autre contraction ne peut commencer tant que la décontraction n'est pas déjà avancée et le tétanos physiologique (contraction maintenue) ne peut se produire. L'avantage est évident si l'on considère la manière dont fonctionnent les ventricules. Leur fonction de pompage dépend d'une contraction, lorsqu'ils éjectent le sang, alternant avec une décontraction, lorsqu'ils se remplissent. En cas de tétanos, la circulation sanguine s'arrêterait.

### **III. L'Électrocardiogramme:**

La conduction des influx à travers le coeur produit des courants électriques qu'on peut détecter à la surface du corps. Un enregistrement des modifications électriques qui accompagnent la révolution cardiaque est un électrocardiogramme (ECG). L'ECG est un ensemble de potentiel d'action produit par toutes les fibres musculaires cardiaques durant chaque battement du coeur. L'appareil utilisé pour enregistrer ces changements est l'électrocardiographe. Dans la pratique clinique, l'ECG est enregistré en plaçant des électrodes sur les bras et les jambes (dérivations des membres) et à six emplacements sur la poitrine. La personne étant au repos, l'électrocardiographe amplifie l'activité électrique du coeur et produit 12 tracés différents à partir de différentes combinaisons de dérivations des membres et de la poitrine. Ceci prend environ une minute. Chaque électrode placée sur un membre et la poitrine enregistre une activité électrique légèrement différente parce qu'elle se trouve dans une position différente par rapport au coeur. En comparant ces enregistrements aux enregistrements normaux, il est possible de déterminer si la voie de conduction est normale, si le coeur est hypertrophié et si certaines régions sont lésées.

Dans un enregistrement typique de la dérivation 2 (bras droit à jambe gauche, (**Figure 04**), trois ondes clairement reconnaissables accompagnent chacune des révolutions cardiaques. La première, appelée onde P, est une petite onde ascendante. Elle représente la dépolarisation auriculaire, qui se propage du nœud sinusal à travers le myocarde des deux oreillettes. Une fraction de seconde (0.1 sec) après le début de l'onde P, les oreillettes se contractent. La deuxième onde, appelée complexe QRS, commence par une déflexion vers le bas, se poursuit sous la forme d'une grande onde triangulaire vers le haut, et se termine en une onde descendante. Ce complexe QRS représente la dépolarisation ventriculaire, c'est-à-dire la propagation de l'onde d'excitation électrique à travers les ventricules. Peu après le début du complexe QRS, les ventricules commencent à se contracter. La troisième onde est l'onde T, une déflexion ascendante en forme de dôme. Elle indique la repolarisation ventriculaire et se produit juste avant le début de la décontraction des ventricules. L'onde T est plus petite et plus étendue que le complexe QRS parce que la repolarisation se fait plus lentement que la dépolarisation. D'habitude, la repolarisation auriculaire n'est pas visible dans un ECG, parce que le complexe QRS, plus grand, la masque.



**Figure 04** : Electrocardiogramme ECG.

En lisant l'électrocardiogramme, il est important de noter le volume des ondes et leur chronologie. Un élargissement de l'onde P, par exemple, indique une hypertrophie de l'oreillette, comme dans le cas d'une sténose mitrale. Dans ce cas, la valvule mitrale se rétrécit, le sang retourne dans l'oreillette gauche, et la paroi de l'oreillette se distend. Une onde Q élargie peut indiquer un infarctus du myocarde (crise cardiaque). Une onde R élargie indique généralement une hypertrophie ventriculaire.



L'intervalle P-Q se mesure à partir du début de l'onde P jusqu'au début du complexe QRS. Il correspond à la pause qui s'écoule entre le début de l'excitation auriculaire et début de l'excitation ventriculaire. L'intervalle P-Q correspond au temps requis pour permettre à l'influx électrique de se propager à travers les oreillettes, le noeud auriculo-ventriculaire et le reste des fibres du système de conduction. Dans le cas d'une cardiopathie coronarienne ou d'un rhumatisme articulaire aigu, par exemple, le tissu cardiaque est cicatrisé. Par conséquent, l'influx doit contourner le tissu cicatriciel et l'intervalle P-Q augmente.

Le segment S-T va de la fin de l'onde S au début de l'onde T. Il correspond à la période pendant laquelle les fibres ventriculaires contractiles sont entièrement dépolarisées, durant la phase de plateau de l'influx. Le segment S-T est élevé (au dessus de la ligne de base) dans le cas d'un infarctus du myocarde aigu, et abaissé (au dessous de la ligne de base) lorsque le muscle cardiaque ne reçoit pas suffisamment d'oxygène.

L'onde T correspond à la repolarisation ventriculaire. Cette onde est plus plate que la normale lorsque le muscle cardiaque ne reçoit pas suffisamment d'oxygène, comme dans le cas d'une maladie coronarienne. Son amplitude peut être plus grande lorsque le taux de potassium dans le sang est plus élevé.

Il est parfois nécessaire d'évaluer la réaction du coeur à l'effort provoqué par l'exercice physique. On appelle ce genre de test électrocardiogramme d'effort ou épreuve d'effort.

Il repose sur le principe que les artères coronaires rétrécies peuvent transporter une quantité suffisante de sang oxygéné lorsque la personne est au repos, mais qu'elles ne pourront répondre aux besoins accrus en oxygène du coeur durant un exercice, créant des modifications qui peuvent être enregistrées par un électrocardiogramme. [64]

#### **IV. Définition de l'intervalle QT:**

L'intervalle QT est la représentation de l'activité électrique dynamique et tridimensionnelle du myocarde ventriculaire. Il mesure le temps qui sépare le début de la dépolarisation de la première cellule septale à la fin de la repolarisation de la dernière cellule basale. Il comporte la succession du processus de dépolarisation ventriculaire, du temps de conduction de l'excitation électrique par mécanisme électronique, puis du processus de repolarisation ventriculaire qui débute avant que les dernières cellules myocardiques ne soient dépolarisées. Défini par Bazett depuis 1920 et plus récemment en 2001 par Bednar et al. L'intervalle QT est une mesure indirecte de la dépolarisation et de la repolarisation ventriculaire. [65, 66, 67, 68]

**Figure 05** : exemple d'un tracé ECG où les 12 dérivations apparaissent

Calcul de l'intervalle QT

### **V. Données sur l'intervalle QT:**

L'intervalle QT est utilisé en pratique pour la surveillance du risque cardiaque imputé aux neuroleptiques. L'utilisation de l'intervalle QT comme signe de toxicité cardiaque présente cependant des limites par la difficulté de sa mesure sur l'ECG de surface, et par sa grande variabilité dans le temps. [5, 65, 66, 69]

L'intervalle QT doit être mesuré manuellement sur l'ECG, car les valeurs retenues automatiquement par l'électrocardiographe manquent de précision. On sait également qu'il existe une grande variabilité opérateur dépendante. [69] L'évaluation clinique de l'allongement de l'intervalle QT induit par les médicaments dépend fortement de la qualité des données électrocardiographiques d'une part, et de leur interprétation d'autre part. L'intervalle QT dépend par ailleurs de la fréquence cardiaque. Pour s'affranchir de la fréquence cardiaque, la valeur mesurée du QT doit ensuite être corrigée par diverses formules, afin d'obtenir un QT corrigé ou QTc [5, 65, 67, 68] qui permet d'en évaluer la gravité. La plus utilisée est la formule de Bazett. Bien que l'allongement du QT soit un bon marqueur de cardiotoxicité et de risque d'arythmie, il est difficile d'établir un seuil clinique significatif de dangerosité. Il n'existe pas de consensus clairement établi concernant la durée normale du QT. La plupart des études placent la valeur maximale du QTc à 440-450 ms pour les hommes et 460-470ms pour les femmes le risque d'arythmie ventriculaire devient particulièrement important lorsque le QTc dépasse 500ms.

Ces valeurs sont étayées sur les résultats d'une étude ayant montré qu'un QTc > 440ms était associé à une fréquence double de mort subite (6693 patients avec holter-ECG). Pour d'autres auteurs, tels que Warner et al. la valeur limite du QTc est de 420 ms, dans son étude comparant un groupe témoin ne recevant pas de neuroleptiques à un groupe de patients

sous neuroleptiques, 23 % de ces derniers présentaient un QTc  $\sim$ 420ms versus 2% dans le groupe témoin. Buckley et al. dans un travail comparant les allongements de l'intervalle QT chez des patients hospitalisés pour intoxication volontaire par neuroleptiques, ont estimé cette valeur seuil du QTc à 450ms. [5] Une étude de Reilly et al. en 2000 établit que la valeur normale du QTc dans un groupe de volontaires sains est inférieure à 456 ms. De plus, un allongement du QTc de plus de 60ms par rapport au QTc de base d'un même patient avant traitement serait un bon indicateur de risque d'arythmie. Cela implique cependant de connaître la valeur du QT avant tout traitement. [69, 70]

Considérée isolément, la mesure de l'intervalle QT n'a cependant qu'un intérêt partiel en terme d'évaluation du risque rythmique global, tout allongement de l'intervalle QT ne conduisant pas systématiquement à un trouble du rythme. Il est donc nécessaire de rechercher d'autres marqueurs de risque, principalement les extrasystoles ventriculaires qui sont fréquemment à l'origine de torsades de pointe. [66, 69]

### **VI. Electrocardiographie:**

L'électrocardiogramme est un galvanomètre, un appareil capable d'enregistrer l'activité électrique du cœur et de la restituer sur un support papier, l'électrocardiogramme.

Une dérivation correspond à la ligne de tension entre deux électrodes entre lesquelles est enregistrée une différence de potentiel.

L'activité électrique du cœur est étudiée par l'enregistrement d'une série de 12 dérivations:

- . 6 dérivations périphériques ou standard (I, II, III, aVR, aVL, aVF) l'explorent dans le plan frontal

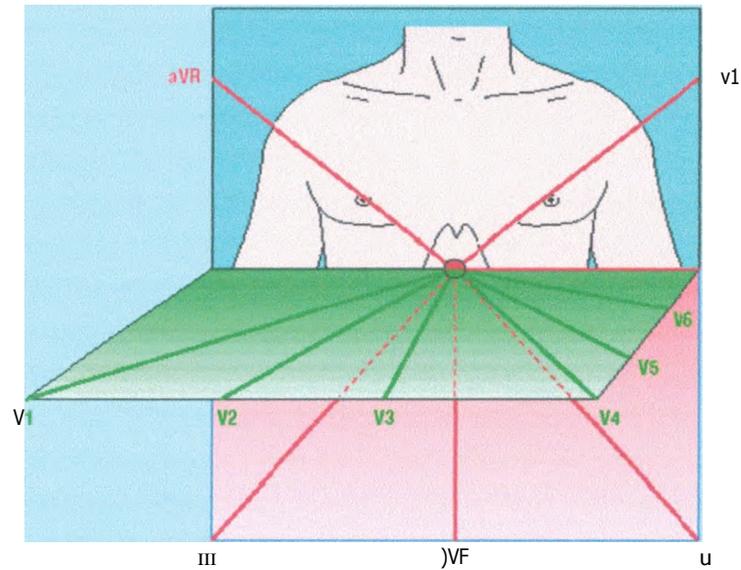
- . 6 dérivations précordiales (V1, V2, V3, V4, V5, V6) l'explorent dans le plan horizontal.

- . Les électrodes périphériques (ou électrodes de membres) permettent d'enregistrer l'activité électrique du cœur dans le plan frontal.

- . Les dérivations précordiales, près du cœur permettent d'enregistrer l'activité électrique du cœur dans le plan sagittal. Il ya 6 dérivations standard (V1 à V6) et des dérivations complémentaires droites (V3R, V4R ...) et postérieures (V7 à V9).

L'appareil à ECG permet d'enregistrer l'activité électrique du cœur sans enregistrer les nombreux signaux corporels parasites. En effet, il faut à la fois amplifier le signal électrique du cœur, si possible sans rien omettre, et réduire les signaux parasites (muscles, viscères,

mouvements). Le signal électrique enregistré correspond à des variations de différences de potentiels dans diverses gammes de fréquences, la mise en place d'un filtre permet de focaliser sur la zone d'enregistrement. [71,721



**Figure 06:** les 12 dérivations de l'ECG.

# CHAPITRE IV

## **CARDIOTOXICITE DES ANTIPSYCHOTIQUES**

## Chapitre IV: Cardiotoxicité Des Antipsychotiques : Revue De La Littérature

### **Introduction:**

La schizophrénie est une pathologie majeure de la psychiatrie dont le suivi du traitement occupe de plus en plus l'omnipraticien. L'utilisation depuis quarante ans des neuroleptiques et plus récemment des antipsychotiques atypiques a considérablement amélioré le pronostic spontané de la maladie dont le cours étaient autrefois asilaire. La réduction de la symptomatologie clinique conditionne en partie la durée et la dose des différents traitements dont aucun n'est indemne d'effets secondaires. Même si la plus part d'entre eux possèdent un index thérapeutique relativement large en regard de la gravité des troubles psychiatriques qu'ils contrôlent, dans certaines situations toutefois les troubles iatrogènes peuvent être préoccupants. C'est le cas du syndrome malin des neuroleptiques, des convulsions généralisées, des agranulocytoses, des collapsus et embolies pulmonaires et des hypothermies. Le syndrome du QT long acquis médicamenteux est aussi parfois lié aux traitements antipsychotiques. Ce syndrome associe une prolongation anormale de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme de surface avec un type particulier d'arythmie qui peut compliquer le traitement. Cette arythmie ventriculaire est à l'origine de syncopes, de convulsions, voire de mort subite. [5, 66-68,73,74]

### **I. Mortalité et surmortalité en milieu psychiatrique:**

La mort subite (MS) est une notion hétérogène pour laquelle il n'existe pas de consensus: selon l'OMS, il s'agit d'une mort naturelle, inattendue, survenant moins de 24 heures après les premiers signes cliniques. Pour certains, il s'agit d'une mort naturelle survenant dans la première heure suivant les premiers symptômes, à la fois inattendue par rapport au degré d'incapacité existant avant le décès, et inexplicquée car les investigations cliniques et l'autopsie n'ont pas retrouvé d'étiologie : cette définition est intéressante, même si les mots « inattendue » et « inexplicquée » sont parfois très subjectifs. [75]

Les statistiques de mortalité chez les malades psychiatriques intéressent depuis une cinquantaine d'années de nombreux auteurs : en particulier, existe-t-il une surmortalité par MS des patients schizophrènes par rapport à la population générale ? Une étude de la littérature portant sur 53 articles montre qu'il existe une surmortalité des malades mentaux, maximale

entre 20 et 40 ans ; chez les schizophrènes, on note des ratios standardisés de mortalité (RSM) variant de 1,5 à 3 . Une enquête prospective sur la morbi-mortalité et l'accès aux soins des patients schizophrènes montrait, concernant les décès par causes naturelles, un RSM de 1,8 ; une surmortalité importante chez les moins de 35 ans (dix fois la mortalité en population générale), ainsi qu'une surreprésentation des fausses routes comme cause de décès. Les causes naturelles seraient responsables à 60 % de l'excès de mortalité, avec une surmortalité cardiovasculaire de 1,33. On observe ainsi une surmortalité naturelle et non naturelle, avec un taux de mortalité 3,8 fois plus important que celui de la population concernant surtout les hommes et les causes naturelles. [75]

Plusieurs études épidémiologiques ont démontré que la mortalité d'origine cardiovasculaire des patients schizophrènes était plus élevée que celle de la population générale avec un risque relatif de décès augmenté de 33%. [5,67, 68, 76,77]

Cette surmortalité chez les schizophrènes peut en partie s'expliquer par des facteurs de majoration: les schizophrènes constituent une population à haut risque cardiovasculaire, 68 % de tabagisme (contre 35 % dans la population générale), plus de 40 % de syndrome métabolique, 13 % de diabète (contre 3 % dans la population générale), 27 % d'hypertension artérielle (contre 17 % dans la population générale). La surmortalité s'explique aussi par un sous-diagnostic des maladies sous-jacentes : il existe un défaut d'accès aux soins en raison d'un système de prévention défaillant en psychiatrie, d'une mauvaise compliance du patient, ainsi que d'une mauvaise observance du traitement. [5,73-75,77]

Le risque cardiaque potentiel des antipsychotiques est connu et les premières publications ont paru peu après l'introduction des phénothiazines en 1954. Certains auteurs ont comparé la mortalité des patients psychiatriques hospitalisés avant et après 1954, et mettent même en évidence une diminution de la surmortalité avec un RSM tombant de 4 à 2,9. Les taux demeurent cependant plus hauts pour les deux périodes que dans la population générale. Une seule étude a montré une augmentation des MS inexpliquées depuis l'ère des phénothiazines, alors qu'auparavant, la plupart étaient expliquées par l'autopsie. Mais aucune conclusion ne peut être tirée devant ce faible nombre. Une étude concernant la période de 1988 à 1993 rapporte deux fois plus de MS chez des patients prenant des phénothiazines (thioridazine dans 20 % des MS par phénothiazine) que chez ceux n'en prenant pas. [75]

Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle la plupart des morts subites inexpliquées, survenues chez des patients schizophrènes traités par antipsychotiques, seraient dues à des arythmies ventriculaires d'origine iatrogène [5]. Il existe en effet, des analogies entre les circonstances de survenue de certaines morts subites de patients prenant des antipsychotiques

et celles qui sont retrouvées au cours des décès dus à un syndrome du QT long congénital.[73] Dans les deux cas , on retrouve des conditions favorisant une stimulation catécholaminergique telles qu'une extrême agitation dans le cas de patients psychotiques ou une grande frayeurs, une colère, ou un effort intense chez les patients atteints d'un allongement de l'intervalle QT congénital. [5,73]

La responsabilité d'une étiologie iatrogène de ces morts subites est également renforcée par le fait que la plupart des antipsychotiques possèdent des effets électrophysiologiques sur la cellules myocardique similaires à ceux induits par les anti arythmiques de classe Ia , du type quinidine like. [5,66-68,73-75,78] De plus, des troubles du rythme ventriculaire d'un type particulier, les torsades de pointes, ont été retrouvées de façon formelle chez des patients victimes de surdosage en antipsychotiques. [5] une analyse rétrospective de 554 cas de morts subites survenues sur une période de six ans a montré que la prise régulière d'antipsychotiques majorait de trois fois le risque de mort subite. [76]

Il existe donc un faisceau de présomptions envers la responsabilité, au moins partielle, des antipsychotiques, dans la survenue de ces morts subites.[5]

On sait que les antipsychotiques, ou au moins certains d'entre eux, possèdent la propriété d'allonger l'intervalle QTc chez certains patients. Ces modifications de l'ECG ont été retrouvées aux doses thérapeutiques mais plus fréquemment avec des posologies fortes (supérieures à l'équivalent de 2000mg de chlorpromazine) et à fortiori en cas de surdosage volontaire.[5]

Il semblerait qu'il existe un effet dose-dépendant : ainsi, une étude rétrospective de MS de patients psychiatriques montre une corrélation statistiquement significative entre l'allongement du QTc retrouvé et la posologie de l'antipsychotique [5, 75,77], avec pour les fortes doses un risque relatif (RR) de 5,3 ; et pour les très fortes doses un RR de 8,2. Une étude prospective montre que les patients sous antipsychotiques ont un RR d'arrêt cardiaque ou d'arythmie entre 1,7 et 3,2 et un RR de mortalité de 2,6 à 5,8.[75]

Donc, si chaque étude présente des faiblesses et des facteurs de confusion, elles sont unanimes pour affirmer que certains antipsychotiques peuvent augmenter le risque de MS, mais pas tous les antipsychotiques, et pas à n'importe quelle posologie. [75]

Dans la littérature, les antipsychotiques les plus fréquemment mentionnés pour l'allongement du QTc font partie de la classe des phénotiazines (chlorpromazine, trifluopérazine, prochiorpérazine, fluphénazine ,thioridazine), des butyrophénones( halopéridol,dropéridol) des benzamides substituées(sultopride), le pimozide et parmi les antipsychotiques atypiques le sertindole et la ziprasidone. L'évolution potentiellement fatale de ces allongements du QT vers

des arythmies ventriculaires polymorphes a focalisé l'attention des autorités de santé sur ce que l'on appelle le syndrome du QT long acquis médicamenteux. [5,66-68, 70,76]

### **11. Définition du syndrome QT long acquis médicamenteux**

L'allongement acquis de l'intervalle QT est essentiellement de cause pharmacologique. Il est lié principalement à un blocage du courant sortant potassique  $I_h$ , qui entraîne une prolongation de la repolarisation à l'origine de post potentiels précoces et de phénomènes de réentrée. Divers facteurs de risque (bradycardie, troubles hydro-électrolytiques, cardiopathie, atteintes neurologiques, troubles nutritionnels, sexe féminin) interviennent également, ainsi que la métabolisation des agents pharmacologiques par le système du cytochrome P450 et divers inhibiteurs et inducteurs de ce système qui peuvent modifier la demi-vie des drogues.[5, 65,66,76,]

Outre des médicaments à activité cardiaque, principalement des antiarythmiques de classe I et de classe III, de très nombreux médicaments à activité non cardiaque peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT avec un risque de torsades de pointes ; cela a amené le retrait du marché de plusieurs molécules, et mis à jour un aspect nouveau du risque toxique des médicaments.[66]

Le nombre de substances concernées ne cesse d'augmenter : antihistaminiques, psychotropes, anti-infectieux, sont les principales familles concernées. Le **tableau 4** donne une synthèse des médicaments concernés.[66,79]Par contre, l'allongement de l'intervalle QT ne se traduit pas nécessairement par une torsade de pointe. [70]

**Tableau04** : liste non exhaustive des médicaments allongeant le QT. [79]

<b>CardPo.iasct,4èro</b>	<b>A,nàodarono</b> opyrsmido DoDtatarnmbe <b>DopwWne</b>	A r0nat w'be/ no.a*ona*mio <b>Md0drwio</b> Soto8
Psychotrope	Arnstryptà4vIo I-4ydlat* <b>do</b> Ch(Oi'at Chaorpromazino caarapùn.  I4400pO(idO4 initprmnine	<b>Mhaflo</b> MQtbrtpflenøaIo Nortriptybno <b>Oanzapo</b> R <b>tsp*f</b> .dOflo Sert,
Csstro-itos*inaI	Dornp4rdorio Octrøotade	<b>Onc3ansOIRS</b>
Puinona4te	<b>SSOu tarno4</b> SairnOtGroI	Ter butai w
Anbin.crobeftS	Ërythromy cine Clarithromyc.;no AZ ihromycino	L0.wotlo ac.ne <b>Mci dlosaco</b> Tnmothor prime- <b>\$uWaiflQthOxaZ040</b>
Aflttviratg*	Ariwitedâno	îoscarn.t
Ant.parasitiros	Cheoroquino	Per*aitidinu
Antd <b>orgiquos</b>	<b>Fiucon Oø</b> itraconaz oie	<b>kotocorw</b> Oie
<b>Di., ers</b>	PQriyiephrEe Ph opaneteme	Taclolimus

Une liste plus détaillée des médicaments allongeant le QT est donnée en ANNEXE02.

**Tableauø5** : médicaments inhibiteurs des iso-enzymes CYP 450 1A2; 3A4; 2D6 et les principaux antipsychotiques métabolisés par leur intermédiaire. [5]

<b>Type de CYP450</b>	<b>Antnyhotqies métabolisés par le CYP450</b>	<b>Mdunents à*ibiteurs du CPY450</b>
<b>1A2</b>	Clozapine halopéridol. olanzapine	Ciprofloxacine, énoxacine, fkivoxamine. cwnélidine
<b>3A4</b>	Clozapine, halopéridol pimozide, quetiapine, ziprsdone. sertindole	Fluvoxarnine, fkiaxétine ciprofloxacine, traconazole kètoconazole. érythromycint clarithromycine, indinavir, r onavir, delavirdine, efavirenz, méthadone, amiodarone, cimetidint n efaz ad on e, jus de pamplemousse
<b>2D6</b>	Clozapine, haloperidot perphénazuie, quétiaprt r péridone, thioridazme	Fluoxètiit paroxétine. cimétid t quinidine, r*onavir, aniodarone, ctomçramuit chlorphéniramine. méthadone

Une liste plus détaillée des inhibiteurs des CYP450 est donnée en ANNEXE03.

### iii. « L'affaire QT » : une alerte tardive?

Les deux premiers cas de morts subites imputées à la thioridazine sont publiés en 1963 . En 1976, Fowler *et al.* Rapportent 5 cas de tachycardie ventriculaire liés à la thioridazine dont une fatale. Plusieurs cas de torsades de pointes imputés à d'autres antipsychotiques, dont l'halopéridol et le sultopride, sont décrits dans les années 1980-1990. Pourtant, ce n'est qu'à la fin des années 1990 que le risque d'arythmie cardiaque lié à l'allongement de l'intervalle QT par les antipsychotiques est pris en compte. La posologie du dropéridol est revue à la baisse en 1997 (l'arrêt mondial de production de cet antipsychotique sera prononcé 4 ans plus tard) et en 1998, un an après sa mise sur le marché européen, le sertindole est retiré de la vente par le laboratoire le commercialisant. En octobre 2000, à la suite d'une enquête de pharmacovigilance sur l'allongement de l'intervalle QT, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé AFSSAPS diffuse aux praticiens de nouvelles recommandations concernant l'utilisation des antipsychotiques en donnant une liste de 12 antipsychotiques dont l'association est "contre-indiquée". *Considérant que « certaines situations cliniques exceptionnelles nécessitaient l'association de 2 neuroleptiques »* et que *« la modification de l'un de ces traitements pouvait représenter un danger chez certains patients chez qui l'obtention d'un équilibre thérapeutique avait été longue et délicate »*, la recommandation est révisée un an plus tard: l'association de 2 antipsychotiques pouvant provoquer des torsades de pointes ne fait plus l'objet d'une "contre-indication" mais d'une "association déconseillée" . L'AFSSAPS précise également *« qu'un suivi médical strict mérite d'être exercé, incluant des contrôles de l'ionogramme plasmatique et de l'ECG, lorsqu'il est fait recours à de telles associations »*. [67]

**Antipsychotiques susceptibles de prolonger l'intervalle QT et d'entraîner des torsades de pointes (association déconseillée):**

Chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine, amisulpride, sulpiride, tiapride, dropéridol, halopéridol, pimozide

**Antipsychotique contre-indiqué avec tous les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf halofantine, moxifloxacine, pentamidine, sparfloxacine)**

Sultopride

**Source:** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Interactions médicamenteuses des neuroleptiques. Communiqué de presse du 6 novembre 2001.

**Tableau06** : Exemples de médicaments retirés du marché en raison du prolongement de l'intervalle QT et du risque de torsades de pointe.

**Médicament DCI jIae – Inkatio: EAMMJRetrait**

Thioridazine (Melleril)	Antipsychotique	1959	2005
Térodiline (Mictrol)	Incontinence urinaire	1983	1991
Terfénadine (Teldane)	Antihistaminique	1985	2002
Astémizol (Hismanal)	Antihistaminique	1988	1999
Cisapride (Prepulsid)	Procinétique gastro-cesophagien	1993	2001
Grêpafioxacine (Raxar).	Antibiotique	1998	2003
Sertindole (Serdolect)	Antipsychotique	1997	1998
		réintroduction 2006	

DCI, dénomination commune internationale, AMM, autorisation de mise sur le marché.

**Tableau07** : Classification empirique des psychotropes en fonction du risque de torsades de pointes, basée sur l'observation et les rapports de cas rapportés en pharmacovigilance.

Risque majeur	Risque modéré	Risque faible
Sertindole (Serdolect)	Antidépresseurs tricycliques exemple: amitriptyline (Tryptizol)	ISRS Exemple: citalopram (Seropram)
Halopéridol (Haldol)	Venlafaxine (Efexor)	Tétracycliques Exemple: miansérine (Tolvon)
Dropéridol (Droperidol)	Clozapine (Léponex)	Moclobémide (Aurorix)
Pimozide (Orap)	Olanzapine (Zyprexa)	Lithium (Lithiofor)
Chlorpromazine (Chlorazin)	Rispéridone (Risperdal)	Amisulpride (Solian)
S-Méthadone	Quétiapine (Seroquel)	Aripiprazole (Abilify)

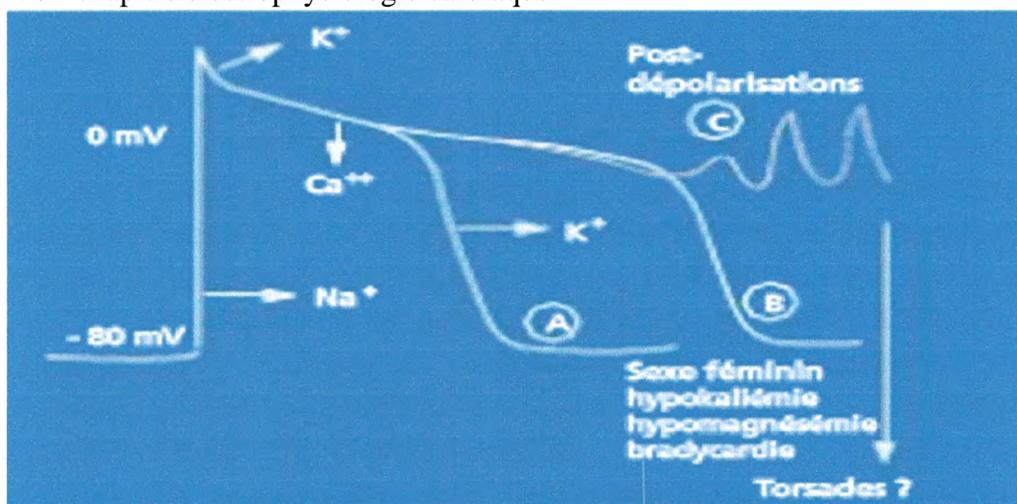
ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

#### IV. Mécanismes de l'allongement de l'intervalle QT par les antipsychotiques:

L'allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et l'apparition de torsades de pointes observées à la suite de certains traitements médicamenteux sont connus depuis des années. Ainsi, la thiondazine, le sultopride, la chlorpromazine, le pimozide, la perphénazine, la trifluopérazine, le sertindole, la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine et l'halopéridol ont été associés à une prolongation de la repolarisation cardiaque. [73] Une telle prolongation de l'intervalle QT s'accompagne généralement d'une augmentation des périodes réfractaires ventriculaires gauches, et certains antipsychotiques ont même démontré des propriétés antiarythmies cardiaques. Toutefois, en prolongeant parfois l'intervalle QT de façon excessive, ces médicaments partagent aussi la potentialité de favoriser la survenue de torsades de pointes. Le mécanisme principale responsable consiste en une inhibition d'un ou de plusieurs courants repolarisants. Ce qui provoque une inhomogénéité des périodes réfractaires du tissu myocardique et induit des post-dépolarisations précoces favorisant l'éclosion d'arythmie cardiaque. [5,66-68,73,74,78]

#### IV.!. Rappel sur le potentiel d'action:

Voir chapitre électrophysiologie cardiaque



**Figure 07** : les différentes phases du potentiel d'action d'un myocyte ventriculaire.

La phase 0 est due à un influx de Na<sup>+</sup>, la phase 2 à un influx de Ca<sup>++</sup> et la phase 3 à un efflux de K<sup>+</sup> (tracé A). ce sont les courants potassiques repolarisants, en particulier IKr, qui sont bloqués par certains médicaments prolongeant l'intervalle QT (tracé B), ce qui prédispose à la survenue de post-dépolarisation précoces (EAD, tracé C) et aux torsades de pointes.

## IV.2. Blocage d'I<sub>kr</sub> et arythmies:

La prolongation de la durée du potentiel d'action permet la réactivation de canaux entrants calcique en particulier. Des oscillations du potentiel de membrane vont apparaître appelées EARLY AFTER DEPOLARISATION EAD( **Figure 07**) qui ne rencontrent plus aucun obstacle puisque le principal courant repolarisant est bloqué par les médicaments. Bien que l'on ne connaisse pas avec précision le facteur déclenchant électrophysiologique de ces EAD, leur apparition semble être le substrat des arythmies ventriculaires polymorphes. Une hétérogénéité des périodes réfractaires des différents types cellulaires qui constituent le myocarde (et apprécié par la dispersion de l'intervalle QT) va être propice au maintien du processus arythmique après son déclenchement. [5,73]

Une catégorie particulière de cellules, dites cellules M, récemment décrites, dont les propriétés électrophysiologiques sont intermédiaires entre les cellules de Purkinje et les cellules myocardiques pourraient favoriser une hétérogénéité de la repolarisation, constituant ainsi un substrat anatomiques et physiologiques pour les torsades de pointes. [66]

Un phénomène cycle long-cycle court a été noté lors de l'initiation des accès de torsades de pointes. Une extrasystole ventriculaire est suivie d'une pause post-extrasystolique puis d'un battement sinusal, alors affecté d'une onde U proéminente. Une nouvelle extrasystole ventriculaire prenant naissance au sein de cette onde U déclenche l'accès de torsades. Cet aspect d'extrasystole ventriculaire prenant naissance au sein d'une onde U géante est considéré comme un signe d'alerte de Tdp imminente. Des travaux expérimentaux ont confirmé les effets de l'allongement brusque du cycle cardiaque sur la dispersion de la repolarisation, variables selon les types de cellules (myocardiques sous-épicaux, cellule de Purkinje sous-endocardiques, cellule M intermédiaires) pour favoriser la survenue de torsades. Le mécanisme électrophysiologique entraînant la rotation de l'axe QRS autour de la ligne isoélectrique, caractéristique des Tdp reste encore mal expliqué. Dessertenne avait imaginé l'existence de deux foyers en compétition pour l'activation myocardique. Plus récemment, EL-SHERIF a décrit sur des cartographies tridimensionnelles, à partir d'un foyer sous - endocardique, une excitation réentrante sous forme d'onde rotor. [5,66,69]

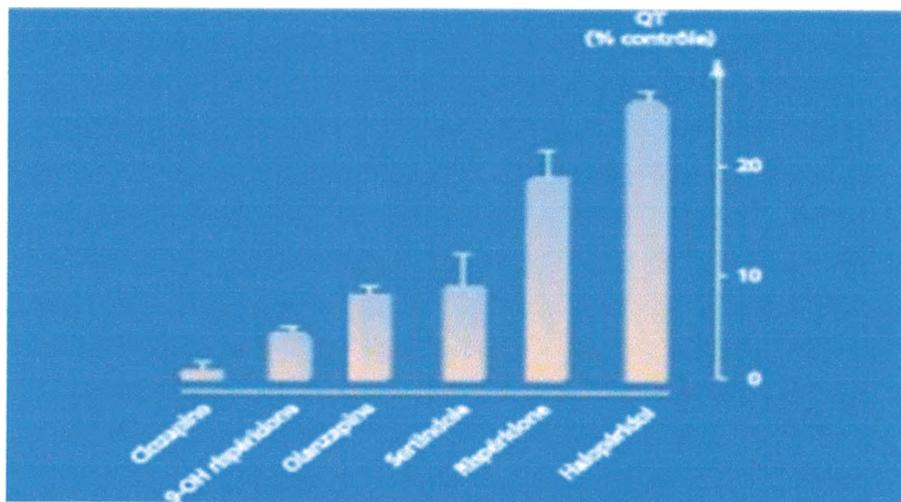
## **V. Les antipsychotiques en cause: données de la littérature:**

### **V.1. Données expérimentales**

Des essais pour quantifier le pouvoir arythinogène des antipsychotiques ont été faits en comparant leurs concentration inhibitrice 50(C150) vis-à-vis du canal potassique HERG.[5] A titre d'exemple, la CI 50 de l'halopéridol est d'environ 1 jtmol/l et celle du sertindole de 14 nmol/l, correspondant à une affinité près de 100 fois plus élevée pour ce récepteur myocardique par rapport à celle de l'halopéridol. Toutefois, ce modèle a des limites car tous les allongements de l'intervalle QT n'ont pas pour origine le blocage de ce type de canaux potassiques. Des données sur l'effet de différentes concentrations de 5 antipsychotiques sur coeur isolé de félins montrent que pour l'halopéridol, la rispéridone, le sertindole, la clozapine et l'olanzapine, l'allongement du QT est dose dépendant et que les deux antipsychotiques montrant le plus fort potentiel d'allongement sont l'halopéridol et la rispéridone, suivis du sertindole, l'effet étant significativement moins puissant avec la clozapine et l'olarizapine. D'autres travaux ont montré que l'effet arythmogène du pimozide était médié par son puissant effet antagoniste sur les canaux calciques voltage dépendant myocardiques. [5,73]

Enfin les propriétés arythmogènes de la chlorpromazine (responsable de tachycardies ventriculaires et de fibrillations ventriculaires) ont été démontrées comme étant liées à son pouvoir bloquant vis-à-vis de nombreux canaux ioniques, potassiques et sodiques. Des données électrophysiologiques, portant sur l'enregistrement de potentiels d'action de fibres de Purkinje en présence d'antipsychotiques, ont montré des propriétés rythmogènes semblables à celles des antiarythmiques de classe III pour le dropéridol et le sultopride et de la classe I(quinidine-like) pour la thioridazine et les fortes concentrations de dropéridol.[5]

Toutefois, ces données expérimentales nécessitent en pratique d'être rapprochées des données cliniques pour évaluer au mieux ce risque d'arythmies iatrogènes. [5]



**Figure 10:** augmentation du QT obtenu par rapport au temps contrôle. Tous les médicaments ont été testés à la concentration de 0,5 μmol/l. [73]

## V.2. Les antipsychotiques en cause - données publiées

### V.2. 1. Données cliniques concernant les antipsychotiques conventionnels

La littérature médicale rend compte depuis longtemps de la responsabilité des antipsychotiques dans la survenue d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes. Tous les neuroleptiques n'ont pas été incriminés et nous ne citerons que les molécules dont l'imputabilité ne fait pas de doute. [5]

#### V.2. 1. a Phénothiazines

De nombreux décès de patients par mort subite ont été rapportés avec la thioridazine. En particulier sur une série de 49 cas, la moitié prenait ce neuroleptique en monothérapie dans 75 % des cas. Reilly a montré que le fait de prendre de la thioridazine, particulièrement à forte dose (>600 mg/j) représentait un facteur de risque d'allongement pathologique de l'intervalle QT, et ceci de façon dose-dépendante. De même pour Buckley la thioridazine est l'un des antipsychotiques les plus dangereux en termes de toxicité cardiaque, notamment en cas d'intoxication. Récemment, deux cas de torsades de pointes graves sous thioridazine à doses thérapeutiques ont été rapportés, associés à une hypokaliémie. D'autres phénothiazines ont été liées à des troubles du rythme, en particulier la chlorpromazine, ce qui a valu une mise en garde dans le texte de l'AMM de l'ensemble des neuroleptiques de cette classe. Il faut toutefois noter l'extrême rareté des cas rapportés avec la cyamémazine qui semble relativement sûre à ce niveau

(1 cas pour 5 767 patients sur 293 jours de traitement) d'après les dernières données de pharmacovigilance de la firme Aventis. [5]

### ***V.2. 1.b. Butyrophénones***

Le premier cas de torsades de pointes sous halopéridol utilisé à doses thérapeutiques, mais élevées (50 mg/j), a été décrit en 1990. Cette arythmie a été précédée d'un important allongement du QT<sub>c</sub> de 720 ms, avant de revenir à la normale trois jours après l'arrêt de l'halopéridol. Depuis, plusieurs cas similaires ont été rapportés. Plusieurs cas identiques ont été notés lors de l'utilisation de dropéridol sous forme injectable. Des auteurs ont montré que l'augmentation du QT<sub>c</sub> était proportionnelle à la dose de dropéridol injectée, cet allongement passant de 37 ms lors de l'utilisation d'une dose de 0,1 mg/kg, à 44 ms sous 0,175 mg/kg et 59 ms avec une posologie de 0,25 mg/kg. Ces observations relayées par plusieurs décès lors de l'administration intramusculaire de plus de 100 mg de dropéridol ont amené la suppression des ampoules dosées à 50 mg, qui ont été remplacées par un dosage 10 fois plus faible. Concernant l'utilisation du dropéridol par voie orale, Reilly a montré que sur 37 patients recevant des doses thérapeutiques de dropéridol, 6 ont présenté un allongement de leur QT<sub>c</sub> > 450 ms. [5]

### **V.2. 1.c. Pimozide**

L'imputabilité du pimozide dans la survenue d'arythmies ventriculaires et de décès est bien étayée. Entre 1971 et 1995, 40 cas de torsades de pointes sévères dont 16 cas de décès ont été enregistrés par la Commission de pharmacovigilance américaine. Ces propriétés arythmogènes seraient dues au blocage des canaux calciques membranaires. De ce fait les autorités de santé ont imposé une surveillance ECG régulière des patients recevant plus de 16 mg/j de pimozide. [5]

### **V.2. 1.d. Benzamides substituées:**

En juillet 1991, un rapport de la Commission nationale de pharmacovigilance a fait état d'une vingtaine d'observations de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes dont certains cas mortels, survenus chez des patients ayant reçu plusieurs injections rapprochées de sultopride. Ces données ont entraîné une restriction d'utilisation du sultopride injectable. On voit donc l'effet arythmogène des antipsychotiques conventionnels, létal dans certaines circonstances, représente un réel risque pour les patients schizophrènes. Il est fort probable que les exigences actuelles d'autorisation de mise sur le marché telles qu'elles s'appliquent aux nouveaux antipsychotiques atypiques, auraient abouti avec ces médicaments anciens à des restrictions d'utilisation, voire, pour certains, le refus de leur commercialisation. [5]

**V.2. 2. Données cliniques concernant les antipsychotiques atypiques:**

Le niveau d'exigence actuel des autorités d'enregistrement vis-à-vis du risque cardiovasculaire engendré par les antipsychotiques récemment commercialisés ou en attente de l'être, fait artificiellement croire à un risque accru. Or les données publiées dans ce domaine ne remettent en cause d'aucune façon l'amélioration du rapport bénéfice/risque des antipsychotiques atypiques comparés aux neuroleptiques conventionnels. Il existe toutefois parmi les atypiques, une graduation de l'effet arythmogène de ces médicaments, certains (sertindole, ziprasidone) ayant montré un potentiel d'allongement du QTc plus important que d'autres. [5]

**V.2. 2.a. Clozapine:**

Plusieurs cas d'anomalies électrocardiographiques ont été décrits lors de l'utilisation de clozapine. Lors d'une récente analyse sur les modifications des tracés d'ECG réalisés chez des patients mis sous clozapine, il a été retrouvé 24,5 % d'anomalies apparues avec cet antipsychotique. Sur ce pourcentage correspondant à 13 patients, un seul a montré un allongement du QTc significatif à 553ms.[77] Il faut souligner que cet allongement du QTc s'est normalisé au bout d'un mois malgré la poursuite du traitement. Par ailleurs, aucun cas d'arythmie ventriculaire n'a été rapporté chez des patients prenant de la clozapine. Pourtant des travaux in vitro ont montré que la clozapine inhibait les canaux potassiques HERG de façon similaire à des antipsychotiques comme la thioridazine et l'halopéridol pour lesquels des arythmies mortelles ont déjà été décrites. [5]

**V.2. 2.b. Amisulpride:**

L'amisulpride paraît être un antipsychotique peu enclin à entraîner un allongement du QTc. Le seul cas rapporté dans la littérature, concerne un surdosage volontaire de 3g d'amisulpride n'ayant entraîné qu'un allongement peu important du QTc à 380ms. Aucun cas de trouble du rythme n'a été décrit avec cet antipsychotique atypique. [5,77]

**V.2. 2.c. Risperidone:**

Quelques cas d'élargissement du complexe QRS et d'allongement de l'intervalle QTc ont été rapportés au cours des études cliniques menées avec la rispéridone.[77] Un seul cas de décès par arrêt cardiaque a été décrit, associé à un élargissement du QRS à 160ms et un allongement du QTc à 480ms, ceci à dose thérapeutique (4mg/j) et en l'absence d'antécédent cardiovasculaire. Dans le cadre de surdosage volontaire, plusieurs cas d'allongement du QTc ont été décrits, dont un cas associé à une tachyarythmie accompagnée d'un QTc à 560ms après ingestion de 110 mg

de rispéridone. Toutefois, l'existence d'une hypokaliémie concomitante et l'existence d'une pathologie cardiovasculaire sous-jacente rend l'imputabilité de la rispéridone délicate. On peut conclure qu'en dehors du contexte de surdosage, la rispéridone, malgré la possibilité d'allonger le QTc, présente un faible risque d'entraîner des arythmies ventriculaires en dehors de l'existence de facteurs de risque associés. [5,77]

#### *V.2. 2.d. Olanzapine:*

L'ensemble des études électrocardiographiques réalisées lors des études cliniques menées avec l'olanzapine conclut à un risque quasi inexistant d'allongement du QTc, de l'ordre de 1 à 3 ms, soit du même ordre que ce qui est retrouvé dans les groupes placebo de ces études. Les auteurs concluent à l'absence d'interaction de l'olanzapine sur la repolarisation ventriculaire, ces données cliniques venant confirmer les données *in vitro*. L'olanzapine aux concentrations thérapeutiques, bloque en effet moins de 10 à 15% des canaux potassiques HERG, à la différence d'autres antipsychotiques comme le sertindole et la ziprasidone dont l'action sur ces mêmes canaux ioniques s'exerce pour des concentrations nettement plus faibles. L'olanzapine est considérée comme étant un antipsychotique particulièrement sûr au niveau rythmologique. Une méta-analyse réalisée sur 1342 patients inclus dans des essais et ayant reçu entre 5 et 20 mg/j d'olanzapine, a montré un QTc compris entre 450 et 500 ms chez seulement 3% des patients et aucun allongement supérieur à 500ms. [5,77]

#### *V.2. 2.e .Sertindole:*

Le sertindole est le premier antipsychotique atypique dont la commercialisation a été suspendue par son fabricant en raison d'accidents mortels imputables à des troubles du rythme. Cette suspension a été décidée dans l'attente d'une analyse approfondie de son rapport bénéfice/risque. Bien qu'en 1996, Van Kammen n'ait retrouvé qu'une différence significative entre le sertindole et le placebo de 16,1 ms en termes d'allongement moyen de l'intervalle QTc, avant et après traitement.[5] Plusieurs cas d'arythmies sévères et de décès ont été décrits dans la littérature. Bien que l'imputabilité du sertindole dans la survenue de décès en relation avec un problème cardiologique parmi 2194 patients inclus dans des essais cliniques ne soit pas formellement démontrée, 13 arythmies sévères, associant allongement du QTc et torsade de pointe ont été également décrites. Des données de pharmacovigilance viennent confirmer certains résultats *in vitro* ayant montré une inhibition sur les canaux potassiques HERG avec de faibles concentrations de sertindole (1050= 14nmole/l). [5,77]

*V.2. 2.f Quétiapine:*

La quétiapine paraît être un antipsychotique atypique relativement sûr du point de vue rythmologique. L'analyse des essais cliniques réalisés met en évidence un allongement moyen du QTc de 8ms, sans aucune conséquence clinique et sans que le QTc ne dépasse les 500ms. [5] Ces données ont été confirmées par Mc Manus et al. sur un échantillon de 159 patients âgés de plus de 65ans et ayant reçu une posologie moyenne de 100mg/j(25-800mg/j) de quétiapine, sans modification de l'intervalle QTc. Toutefois, un cas de surdosage de quétiapine(50 comprimés à 200mg) associé à un allongement de l'intervalle QTc important(710 ms) a été décrit récemment, sans complication de troubles du rythme ventriculaire. Il est intéressant de noter, dans ce cas clinique, la prise concomitante de fluvoxamine, antidépresseur connu pour ses propriétés inhibitrices enzymatiques sur le cytochrome P4503A4 impliqué dans le métabolisme de la quétiapine. Les auteurs concluent à la prudence lors d'utilisation de fortes posologies de quétiapine ou lors de son association à la fluvoxamine. [5,77,80]

*V.2. 2.g .Ziprasidone:*

Le ziprasidone a fait l'objet d'une demande d'études complémentaires concernant le risque d'allongement de l'intervalle QT lors de sa demande d'agrément par la FDA en 1998. En effet, cet antipsychotique atypique a montré lors des essais cliniques un allongement moyen du QTc de 10ms pour une posologie moyenne de 160mg/j. Or, d'après les experts, cet allongement a été sous-estimé car les enregistrements électrocardiographiques ont été réalisés la plupart du temps à distance de la prise quotidienne, lorsque la concentration plasmatique était éloignée du Cmax. Les études complémentaires réalisées en comparaison avec d'autres antipsychotiques et avec des ECG réalisés au moment du pic plasmatique, ont mis en évidence un allongement moyen du QTc de 10ms de plus qu'avec l'halopéridol, l'olanzapine, la rispéridone et la quétiapine, et de 10 ms de moins qu'avec la thioridazine. Comparée aux autres antipsychotiques étudiés, la ziprasidone augmente plus l'intervalle QTc que les autres antipsychotiques, à l'exception de la thioridazine. Ces données ont justifié la mention d'un certain nombre d'avertissements sur ce risque, dans les mentions légales européennes de la ziprasidone. Il est ainsi appelé que cet antipsychotique atypique augmente l'intervalle QTc de 30 à 60ms chez 11% des patients, ce qui justifie de ne pas l'administrer en co-prescription avec d'autres médicaments prolongeant le QT, de corriger une hypokaliémie ou une hypomagnésémie préexistante et de réaliser un ECG préalablement au début du traitement en cas de cardiopathie sous-jacente. Il est également recommandé d'arrêter le traitement en cas de QTc supérieur à 500ms. [5,77]

## **VI. Facteurs de risque:**

Le risque de prolongation de l'intervalle QT est soumis à un certain nombre de facteurs qui doivent être connus lors de la prescription d'un traitement antipsychotique, sachant que certains de ces facteurs ne peuvent être contrôlés en pratique (âge, sexe, etc.).

### **VI.1. Facteurs de risque médicamenteux:**

Les associations médicamenteuses posent problème: de nombreux médicaments sont susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QT, plus de 140 médicaments commercialisés seraient impliqués et les listes ne sont pas exhaustives.[68]

Globalement, il peut s'agir, soit de produits possédant la propriété d'allonger le QT, cet effet s'additionnant à celui de l'antipsychotique prescrit, soit d'un médicament inhibiteur enzymatique du même type d'isoenzyme P450 hépatique que celui en charge du métabolisme de l'antipsychotique. [66] Le résultat de cette dernière interaction sera d'augmenter, et parfois de façon considérable(5 ou 10 fois) la concentration plasmatique de l'antipsychotique en réduisant le catabolisme et ainsi d'accentuer l'effet de ce dernier sur la repolarisation ventriculaire. En effet, le caractère dose-dépendant de l'allongement de l'intervalle QT par les antipsychotiques est clairement établi .Enfin, il existe des patients chez lesquels le risque d'interactions médicamenteuses est majeur. C'est le cas des patients insuffisants rénaux et/ou hépatiques, et des métaboliseurs lents représentant un phénotype particulier de patients (5 à 10% des caucasiens) dont le déficit en certains enzymes hépatiques entraîne une nette diminution du métabolisme des médicaments prescrits. [5]

### **VI.2. Facteurs de risque biologiques:**

L'hypokaliémie est un des principaux facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT. De nombreuses circonstances peuvent conduire au déficit potassique, comme la prescription de médicaments hypokaliémisants (diurétiques, laxatifs, corticoïdes, glycyrrhizine), des désordres endocriniens ou des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, vomissements).[68]L'hypokaliémie apparaît également comme une perturbation biologique très fréquente chez les patients souffrant de troubles psychiatriques admis aux services d'accueil des urgences; cette anomalie serait en partie expliquée par l'agitation psychomotrice. Or de telles circonstances conduisent souvent à

prescrire de fortes posologies d'antipsychotiques à visée sédatrice. L'association hypokaliémie et traitements antipsychotiques est à risque de troubles du rythme cardiaque liés à l'allongement de l'intervalle QT. [5,68]

### **VI.3. Facteurs génétiques:**

Le syndrome du QT long congénital, qui expose au risque d'arythmie cardiaque lors de l'administration de traitements connus pour allonger l'intervalle QT, regroupe des affections héréditaires classiquement caractérisées par un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG. Des formes mineures de QT long congénital ne seraient, quant à elles, apparentes sur l'ECG qu'en présence de facteurs favorisant la prolongation de l'intervalle comme l'introduction d'un traitement antipsychotique. D'où une hypothèse que toutes les torsades de pointes acquises ne seraient que des formes frustes du syndrome du QT long congénital. Cette susceptibilité individuelle d'origine génétique expliquerait que certains patients apparaissent plus sensibles que d'autres aux agents connus pour prolonger l'intervalle QT. Cette hypothèse est néanmoins discutée, car lorsque l'on recherche systématiquement les mutations génétiques dans les cas sporadiques, le taux d'anomalies retrouvées reste très faible. [65,68]

Toutefois, le fait qu'un médicament entraîne un allongement du QTc ne signifie pas forcément l'apparition de torsades de pointes potentiellement létale et là aussi, des facteurs de risque ont été identifiés, ils sont de deux types:

#### **Causes endogènes:**

- Syndrome du QT long congénital,
- Âge élevé, sexe féminin,
- Troubles hydroélectrolytiques: hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie,
- Affections cardiaques: arythmie ventriculaire, bradycardie, bloc auriculoventriculaire, ischémie,
- Maladies systémiques: insuffisance hépatique et rénale,
- Affections neurologiques,
- Hypothyroïdie,
- Métaboliseurs lents,

**Causes exoènes:**

- Association avec d'autres médicaments allongeant le QT,
- Association avec des médicaments inhibant le cytochrome P450: diminution du catabolisme de certains antipsychotiques,
- Fortes posologies d'antipsychotiques.

**VII. Réserve de repolarisation**

Des études pharmacogénétiques évoquent l'existence de porteurs silencieux du syndrome du QT long présentant des anomalies génétiques identifiées; ces personnes ne présentent pas d'allongement du QT hors traitement, celui-ci étant révélé par la prise médicamenteuse. On les décrit comme ayant une «faible réserve de repolarisation». Toutes les molécules ayant démontré un potentiel d'allongement de du QT et un risque de torsade d pointes causent un blocage plus ou moins important de canaux potassiques, calciques ou sodiques, appelés IKr et Iks présents en quantité variable dans la membrane des cellules cardiaques. La susceptibilité individuelle aux médicaments résulterait d'une variabilité dans la distribution de ces canaux sur la membrane des cellules cardiaques, à l'origine de la réserve de repolarisation. Une nouvelle interrogation émerge donc dans les milieux pharmaceutiques: faut-il dépister les molécules dangereuses, ou les patients sensibles? Est-ce le médicament ou le patient qui porte le risque ?.[69]

**VIII. Prévention:**

Les antécédents cardiovasculaires familiaux (et en particulier de mort subite) ou personnels (syncope) doivent être recherchés systématiquement avant la prescription d'un neuroleptique allongeant le QT, en dehors des situations d'agitation où l'urgence thérapeutique s'impose. Un allongement congénital de l'espace QT constitue en effet une contre-indication formelle à l'utilisation de neuroleptiques. Un ECG est pratiqué au moindre doute avec mesure de l'intervalle QT avant l'instauration du traitement, surtout en cas de pathologie cardiaque préexistante ou encore d'association à un traitement susceptible d'allonger l'intervalle QT. Ultérieurement, une surveillance de l'ECG sera effectuée sous traitement, au moins chez les sujets à risque.[181]

# CHAPITRE V

PARTIE PRATIQUE

## Chapitre V : Partie pratique

### I. Introduction:

Depuis leur introduction sur le marché en 1952, les neuroleptiques ou antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération ont révolutionné le traitement des troubles psychotiques. Mais les effets indésirables, principalement neurologiques ont limité l'observance de ces traitements. Les antipsychotiques de seconde génération, apparus plus tard, offrent une meilleure tolérance. [73]

Plusieurs études rapportent que la mortalité cardiovasculaire des schizophrènes est élevée par rapport à la population générale: cette surmortalité est probablement liée à l'existence chez ces patients de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire tel que le tabagisme, une mauvaise hygiène alimentaire, le diabète et la sédentarité. [5] Cependant un excès de mort subite chez ceux prenant des traitements antipsychotiques soulève, et ce depuis les années 1960, la question de la tolérance cardiovasculaire de ces médicaments [73]. Ainsi, un lien entre la mort subite et la prise de neuroleptiques a été établi rapidement. Il est apparu récemment que les antipsychotiques peuvent prolonger la durée de l'intervalle QT or un allongement important peut se compliquer de tachycardies ventriculaires polymorphes, les torsades de pointe pouvant être responsables d'une mort subite par fibrillation auriculaire. [5] De nombreuses études ont établi une association statistique entre prise de neuroleptiques et arythmies, mais la preuve du lien causal reste controversée. [76]

Une analyse rétrospective de 49 cas de mort subite par Mehtonen et al. en 1991 montre une corrélation positive entre la prise de neuroleptiques de la famille des phénothiazines et des butyrophénones ou antidépresseurs avec la mort subite. [69] Une autre étude de Strauss et al. en 2004 portant sur 554 cas de mort subite, a montré que la prise régulière de neuroleptiques majorait de trois fois le risque de mort subite. [69] Une étude de Lioret-Loy et al. en 1996, portant sur 51 cas de mort subite a montré une corrélation positive à la prise de neuroleptiques. [69] Enfin, une étude de Ray et al. de 2001 portant sur 1487 cas de mort subite montrait un risque 2.39 fois plus élevé chez les patients sous neuroleptiques. [69] La prévalence du syndrome du QT long, est peu connue. Une étude de Reilly et al. en 2000 donne une fréquence de 8% chez des patients suivis en psychiatrie hospitalière et ambulatoire. [69] Warner et al. en 1996 trouve une prévalence de 23% (avec une valeur du QTc long > 420ms) chez des patients schizophrènes chroniques hospitalisés, contre 2% dans le groupe témoin (90). Enfin, dans une étude de Frimas et al. [69], l'évaluation d'un protocole de

surveillance cardiologique des patients traités par neuroleptiques montrait une fréquence de 5.3% de QT long. Par ailleurs, une étude de Kitayama en 1999 montrait que chez des schizophrènes, le traitement à très long terme par des neuroleptiques à des doses habituelles prolonge le QTc et la dispersion du QT des patients, mais n'augmente pas la fréquence des torsades de pointe chez ces mêmes patients exempts de pathologies cardiaques. [69] L'arythmie induite par l'allongement médicamenteux du QT est donc un phénomène rare mais potentiellement létal, touchant le plus souvent une population jeune, et pour lequel une prévention est possible. Cette question de la cardiotoxicité n'a jamais été traitée dans notre pays. D'où l'intérêt de l'étudier dans le service de psychiatrie du CHU de Tlemcen, où les psychiatres prescrivent souvent des associations d'antipsychotiques.

### **11. But de l'étude**

Le but de cette étude est de prévenir les complications cardiaques liées aux antipsychotiques par une surveillance de la durée de l'intervalle QT.

Prendre conscience de la gravité de la cardiotoxicité des neuroleptiques par les médecins traitants et personnels du service de psychiatrie, de ses conséquences, et d'adapter par la suite la surveillance clinique et thérapeutique des patients.

### **M. Matériel et méthode:**

L'objectif principal de cette étude est d'étudier la relation entre la prise d'antipsychotiques et l'apparition d'anomalie électrique de l'ECG (allongement de l'intervalle QT) chez les malades psychotiques au service de psychiatrie du CHU Tlemcen.

Objectifs secondaires:

Etudier l'allongement en fonction des facteurs sociodémographiques.

Cibler l'association la plus cardiotoxique.

### **III.!. Type d'étude:**

Il s'agit d'une cohorte analytique prospective de type exposé non exposé visant à comparer l'intervalle QT chez un groupe composé de malades présentant une psychose et consommant pour la première fois des antipsychotiques ou en arrêt thérapeutique de minimum 2 mois, avant (groupe non exposé) et après l'exposition aux antipsychotiques (groupe exposé). Donc chaque patient est considéré comme son propre contrôle, ceci pour augmenter la fiabilité de l'étude et pour assurer l'homogénéité des 2

groupes pour pouvoir comparer ensuite et étudier le facteur traitement (on neutralise donc tous les autres facteurs et on ne laisse que la prise d'antipsychotique). La durée de suivi des malades est trois semaines.

### **111.2. Population (le l'étude:**

ce sont les malades présentant une affection psychotique et nécessitant la prise d'antipsychotiques pour la première fois ou ayant fait un arrêt thérapeutique de plusieurs mois (minimum 2 mois) ceci pour assurer l'élimination complète du médicament de l'organisme, et donc on les a considéré comme un groupe non exposé, puis cette même population est considérée comme exposée après administration du traitement antipsychotique de trois semaines (quelque soit sa nature typique ou atypique, monothérapie ou association).

#### *Ont été inclus dans l'étude*

• Les malades psychotiques hospitalisés au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen traités par les antipsychotiques pour la première fois ou ayant fait un arrêt thérapeutique de plusieurs mois (minimum 2 mois), quelque soit la ou (les) molécule(s) choisie(s).

- Age: 18 à 60 ans.
- Sexe confondu.
- Traitement maintenu pendant minimum 3 semaines.

#### *Ont été non inclus dans l'étude:*

- Sujets soumis à un changement thérapeutique durant la période d'étude.
- Sujets ne respectant pas leur rendez-vous durant leur suivi à titre externe.

#### *Ont été exclus de l'étude:*

- Sujets présentant une anorexie mentale (origine de troubles ioniques).
- Sujets ayant fait un arrêt de thérapeutique inférieur à 2 mois.
- Sujets âgés de plus de 60 ans.
- Sujets âgés de moins de 18 ans.
- Sujets présentant une affection cardiovasculaire connue ou dépisté au préalable de l'étude : antécédent de dysrythmie ou d'anomalie structurelle cardiaque
- Sujets diabétiques connus ou dépistés

- Sujets sous corticoïdes ou autres médicaments ayant un impact sur l'équilibre ionique.

- Sujets soumis à un traitement pouvant interférer avec la fonction cardiaque (provoque un allongement de l'intervalle QT):

- > Les antidépresseurs tricycliques mais aussi de nouvelle génération

- > Les antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine ... )

- > Les antihistaminiques tels que prométhazine, Cétirizine

**Facteur étudié:** la prise des antipsychotiques.

**Critère de jugement:** allongement de l'intervalle QT à l'ECG (>450 ms pour les hommes; >470ms pour les femmes)

**Tableau 08:** Les normes de l'intervalle QT [65]

Valeur QT (ms)	Enfant (1à15ans)	hommes	femmes
Normal	<440	<430	<450
Limite	440-460	430-450	450-470
allongé	>460	>450	>470

### 111.3. Déroulement de l'étude:

pour assurer la faisabilité de l'étude et avoir de l'aide dans le recrutement des patients, l'équipe médicale et administrative du service de psychiatrie a été suffisamment informée sur notre étude et qui consiste à effectuer un ECG initial avant toute prise de traitement et un ECG de contrôle (après trois semaines), à mesurer manuellement l'intervalle QT (QTm) et à calculer le QTc par la formule de Bazett puis d'évaluer son allongement à condition que le traitement soit maintenu durant cette période et s'assurer que le patient prend ses médicaments correctement.

Remarque:

Pour certains patients très instables à l'admission, l'ECG a été fait après sédation et stabilisation.

**Justification du délai de trois semaines pour la réalisation de l'ECG de contrôle :**

Selon Dr Quadiri Timour (maître de conférence des universités (université Claude Bernard Lyon I, UFR, faculté de médecine Grange Blanche) et exerce ses fonctions hospitalières au Centre antipoison-Centre de pharmacovigilance au CHU de Lyon. Il est

auteur de nombreux ouvrages et a reçu pour l'ensemble de ses oeuvres la médaille vermeille de l'Académie nationale de médecine), dans son livre pharmacovigilance cardiovasculaire [81], le délai de 3 semaines est suffisant pour l'apparition de cet effet indésirable, en plus au bout de trois semaines l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques du médicament est atteint.

#### **111.4. Planification de l'étude:**

##### **111.4. 1. Calendrier:**

L'étude a duré 6 mois (15Novembre2011-15Mai2012).

Le suivi des patients s'est effectué sur une période de 3 semaines à partir du premier ECG.

Le traitement statistique des données a commencé la fin Mai.

##### **111.4. 2. Lieu d'étude:**

L'étude a été effectuée au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, qui est un service d'urgence, composé de 2 parties:

Côté homme constitué de 20 lits et 5 isolements et coté femme constitué de 15 lits et 1 seul isolement. La capacité totale du service étant de 35 lits et 6 isolements.

##### **111.4. 3. Gestion des Données:**

Le recueil des données concernant le malade et ses antécédents s'est fait d'une manière passive à partir des dossiers et d'une manière active avec les malades eux même ou leurs médecins. Ces données sont mentionnées dans un questionnaire qui comprend:

###### **> Partie identification:**

###### **v' Données sociodémographiques:**

- Nom
- Prénom
- Age
- Sexe
- Adresse

- Etat marital

( **Données sociocomportementales:**

- Habitudes toxiques.

> **Corps du questionnaire:**

∨' **Antécédents:**

- Antécédents médicamenteux
- Antécédents cardiovasculaires personnel
- Antécédents cardiovasculaires familiaux

∨' **Données cliniques:**

- Date d'hospitalisation
- Diagnostic à l'entrée.
- Durée d'arrêt de traitement
- Traitement actuel

∨' **Donnée paracliniques:**

- Date du 1eEcG
- Valeur du QTc initial
- Date de l'ECG de contrôle
- Valeur du QTc final
- Bilan d'entrée

Un exemplaire de ce questionnaire est présenté en **ANNEXE 04**.

**Considérations éthiques:** les patients sont informés du geste et seuls ceux qui acceptent de faire un ECG sont recrutés dans l'étude.

### **111.5. Matériels utilisés:**

Pour la réalisation des électrocardiogrammes pour les patients inclus dans l'étude, on a utilisé un électrocardiographe à 12 dérivations Cardioline® Digital ECG, Delta 3 Plus version base, 50Hz.

#### **111.5. 1. Manipulateurs:**

Les deux manipulatrices sont <sup>Melle</sup> Hadjila Amina pour l'emplacement des électrodes des dérivations précordiales; <sup>Melle</sup> Bouterfas Wafaa pour l'emplacement des électrodes des dérivations des membres cela pour minimiser les variations de l'intervalle QT dues aux manipulateurs.

**111.5. 2. Méthode utilisée** pour l'enregistrement (les électrocardiogrammes)

Installation du patient:

- Repos strict du patient (tension musculaire minimale)
- Patient allongé (pas assis)
- Yeux fermés ; jambes décroisées
- Mains à plat, bras tendus

Préparation de la peau : pour un meilleur contact des électrodes

- On a déshabillé le torse du patient.
- On a aussi appliqué un gel pour échographie pour améliorer la conduction et faciliter l'enregistrement de l'activité électrique cardiaque
- On a recouvert, une fois les électrodes en place pour le respect de la pudeur du patient.

Gestion de l'environnement : pour minimiser les interférences on a:

- Eloigné les téléphones portables
- Ne pas toucher au patient après avoir placé les électrodes.
- Silence des soignants et des manipulatrices: ne pas parler au patient ou aux collègues pendant l'enregistrement.

Réglage de l'appareil:

- Vitesse papier: 25mm/sec
- Amplitude d'enregistrement: 10mm/mv
- Filtre de fréquence: minimal est à 0,05Hz et le maximal à 1001-lz.

**Réalisation proprement dite:**

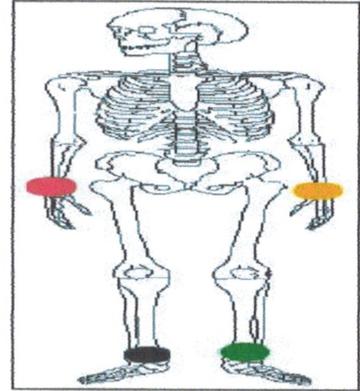
Le patient est allongé sur un chariot

. On a déshabillé le torse du malade, appliqué un gel pour échographie sur la région thoracique ainsi que sur les poignets et les chevilles.

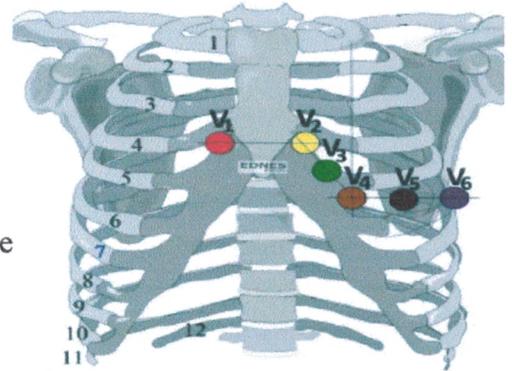
On a appliqué les électrodes d'enregistrement sur les régions concernées:

**a. 4 électrodes en position standard (normes internationales) :**

- R pour right (rouge) : poignet droit  
 N pour neutre (noire) : cheville droite  
 F foot (verte) pour: cheville gauche  
 L pour left( jaune) : poignet gauche

**b. 6 électrodes en position précordiales :**

- V1 : parasternale, 4<sup>ème</sup> espace intercostale droit.  
 V2 : parasternale, 4<sup>ème</sup> espace intercostale gauche  
 V3 : entre V2 et V4  
 V4 : 5<sup>ème</sup> espace intercostale, ligne médio claviculaire  
 V5 : entre V4 et V6  
 V6 : ligne axillaire, même hauteur que V4.



Vérifier avant de presser sur le bouton Start de l'électrocardiographe que :

- L'appareil indique que le patient est connecté
- La fréquence cardiaque se stabilise entre 60 et 80 battements /minute (pour éviter la bradycardie et la tachycardie qui influencent la valeur de l'intervalle QT).

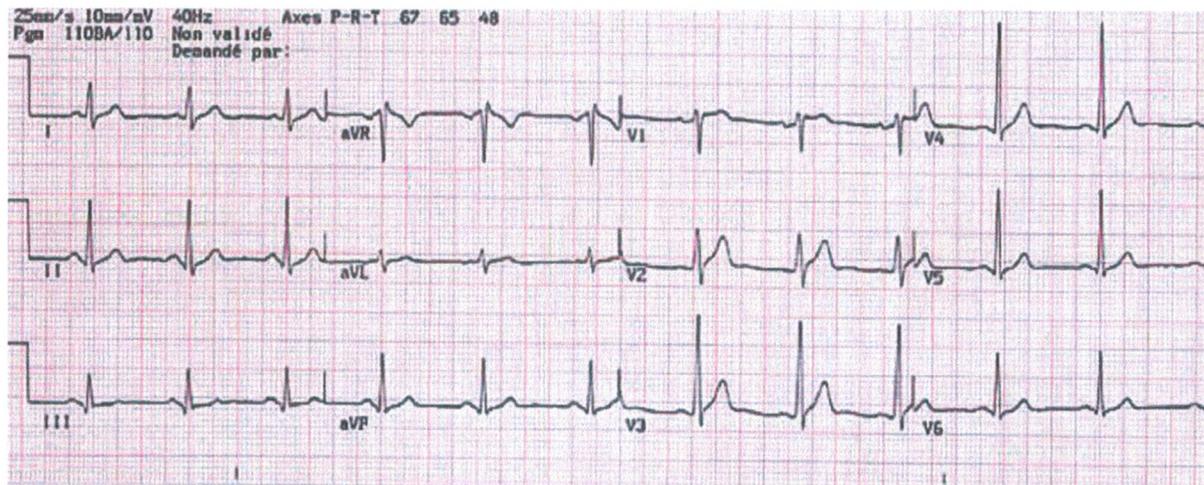
Presser sur le bouton Start et récupérer le tracé ECG du patient.

**Pour s'assurer de la qualité de L'ECG obtenu :**

- Ligne de base de bonne qualité
- Onde P positive en D1
- Toutes les dérivations doivent être enregistrées
- Progression harmonieuse de V1 à V6. Normalement, l'onde R pousse de V1 à V4 et décroît ensuite. Sinon, inversion ou malposition des électrodes précordiales.
- Après avoir vérifié tous ces critères : on a débranché l'appareil et le gel est nettoyé par une compresse de la peau du patient.
- Pour Chaque Patient inclus dans l'étude on a réalisé 2 enregistrements dans la même période c'est à dire : 2 enregistrements avant le

début du traitement et 2 après 3 semaines de traitement. La valeur du QT est à chaque fois une moyenne des 2 valeurs retrouvées.

- Les ECG sont réalisés entre 10h et 30min et 12 :00h du matin
- Les patients prennent les médicaments le matin entre 8h et 9h



**Figure 11** : exemple d'un tracé ECG où les 12 dérivations apparaissent

L'ECG est inscrit sur du papier millimétré • Vitesse de défilement = 25 mm/s

□ 1 mm = 0,04 seconde ou 40 ms

□ 2,5 cm = 1 seconde

- Etalonnage de l'amplitude des signaux : 10 mm = 1 mV

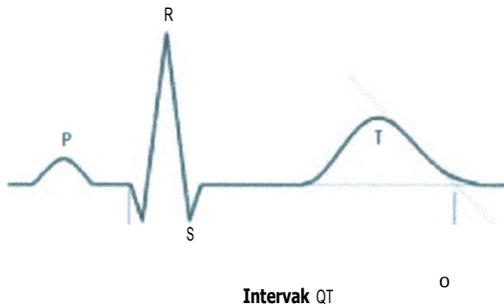
### **III.5. 3. Mesure de la durée de l'intervalle QT**

Dans cette étude les intervalles QT sont calculés par un médecin spécialiste en cardiologie, en suivant la méthode décrite ci-dessous :

#### **méthode de calcul de l'intervalle QT :**

La méthode de référence pour mesurer l'intervalle QT est la méthode de Lepschkin et Surawicz, qui consiste à tracer la tangente à la portion descendante de l'onde T dans la dérivation DII ou V2 sur un enregistrement électrocardiographique calibré de préférence à 50 mm/s. À l'aide d'une règle ECG, l'intervalle QT est alors mesuré du début de l'onde Q jusqu'à la fin de l'onde T repérée par l'intersection entre la tangente et la ligne isoélectrique. Il faut alors corriger la mesure obtenue car la durée de l'intervalle QT est influencée par la durée des cycles cardiaques. La formule utilisée est celle de Bazett :

$QTc$  (corrige) =  $QTm/RR$  et  $RR = 60f$ Fréquence cardiaque



**Figure 12** : schéma illustrant la technique de mesure de l'intervalle QT.

### 11.6. Traitement statistique des données:

L'analyse statistique des données a été réalisée par un médecin épidémiologiste par le logiciel SPSS version 19. Les résultats ont été exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives, en moyenne  $\pm 2x$  écarts-types //n (n: taille de l'échantillon) de la moyenne pour les variables quantitatives. La comparaison de pourcentages a été faite deux à deux par le test de  $\chi^2$  de Pearson. Lorsque l'un des effectifs calculés est inférieur à 5, c'est la formule de  $X^2$  corrigé de Yate a été utilisée. La comparaison des moyennes selon l'analyse de variance Anova n'a été utilisée qu'en cas de loi normale de même variance. Si les variances diffèrent, c'est le test non paramétrique de Kruskal Wallis qui est utilisé.

# CHAPITRE V

## RESULTATS

## Chapitre VI: Résultats

### VI.1. Introduction:

112 patients psychotiques ont été recrutés dans l'étude, 30 ont été exclus à cause de la mauvaise compliance au traitement et l'absence au moment de l'ECG de contrôle (ils sont sortis avant 3 semaines) , 25 à cause du changement de traitement pendant les 3 semaines, 8 à cause d'une mauvaise estimation de l'arrêt thérapeutique( ils ont arrêté le traitement pendant une période de moins de 2 mois).

### VI.2 .Description De La Population D'étude:

#### VI.2 .1 .Caractéristiques Sociodémographiques:

##### VI.2.1. a. Selon Le Sexe:

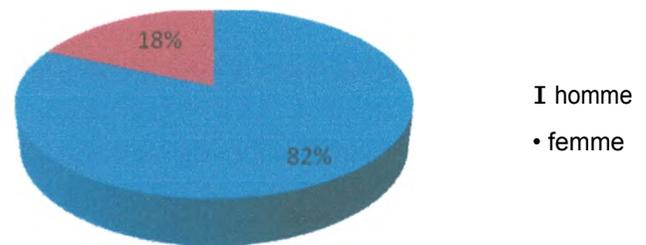


Figure 13 : répartition des patients selon le sexe.

On note une nette prédominance du sexe masculin ( $Sex-ratio=4,5$ )

##### VI.2.1. b. Selon L'âge:

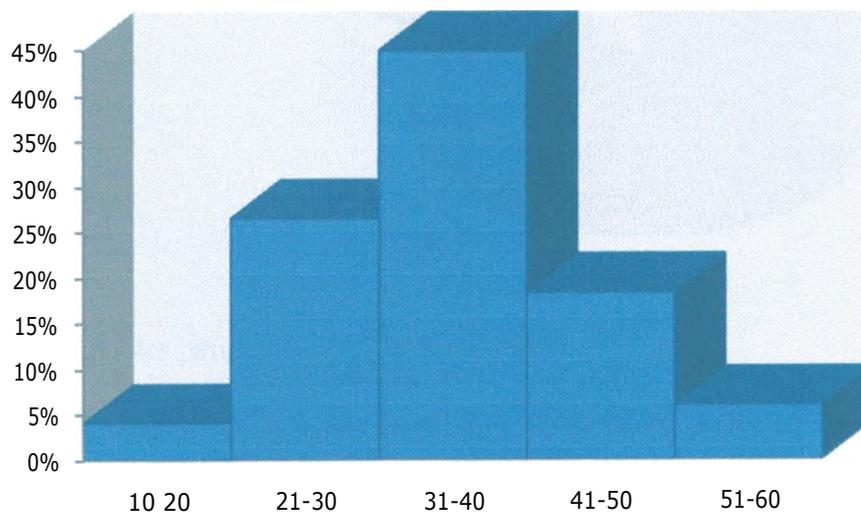
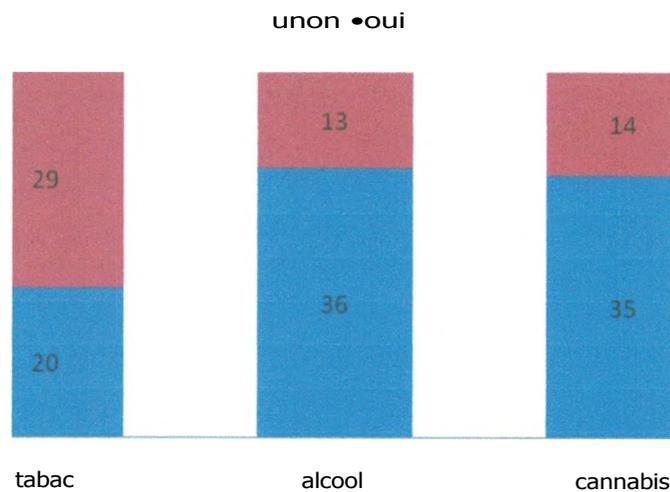


Figure 14 : répartition des patients selon la tranche d'âge.

*VI 2.2 Habitudes Toxiques De La Population:*

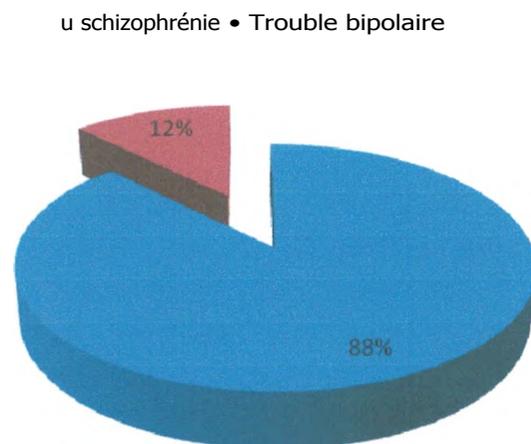


**Figure 17:** répartition des patients selon les habitudes toxiques.

59 % (n=29) des patients utilisent du tabac, 29 % (n=14) des patients consomment du cannabis, 27% (n=13) des patients présentent une addiction à l'alcool.

*VI 2.3. Caractéristiques Cliniques Et Thérapeutiques De La Population D'étude:*

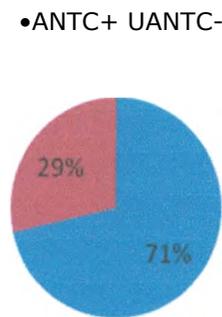
*VI 2.3. a. Selon Le Diagnostic A L'entrée:*



**Figure 18 :** Répartition des patients selon le diagnostic à l'entrée

88%(n=43) des patients inclus dans notre étude sont des schizophrènes.

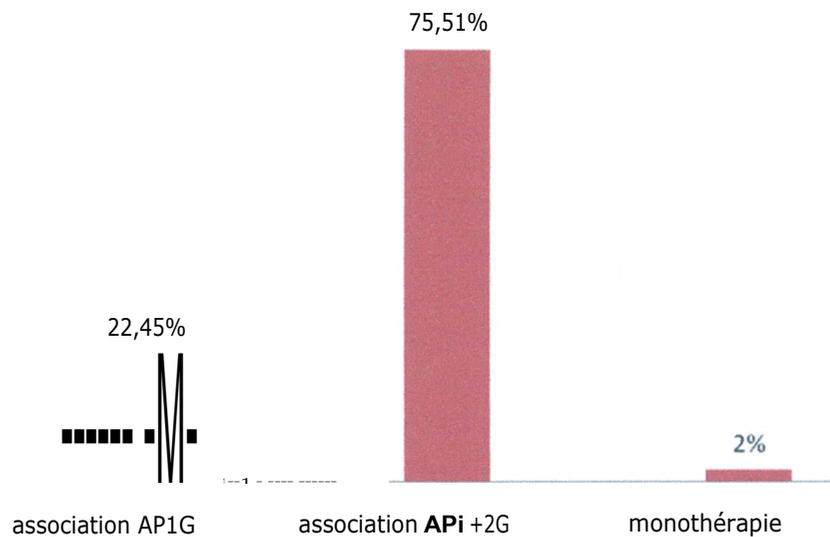
*J'1.2.3. b. Selon Les Antécédents De Prise D'antipsychotiques:*



**Figure 19:** Répartition des patients selon les ANTC de prise des antipsychotiques.

71% des patients avaient des ANTC de prise des antipsychotiques et étaient en arrêt thérapeutique de plus de 2 mois.

*VI 2. 3. e. Selon Le Type De Traitement Reçu:*



**Figure 20:** répartition des patients selon le type de traitement reçu

75,51% (n=37) des patients sont soumis à une association d'un antipsychotique de première génération avec un autre de deuxième génération, 22,45%(n= 11) sont soumis à une association de deux antipsychotiques de première génération et 2%(n1) sont soumis à une monothérapie.

VI.2. 3. d. Selon L'association D 'antipsychotiques:

- Aripiprazole et Chlorpromazine • Halopéridol et Lévomépromazine
- Chlorpromazine et Halopéridol R Chlorpromazine et Risperidone
- Chlorpromazine et Olanzapine • Lévomépromazine et Risperidone
- Amisuiptide et Lévomépromazine âm Lévomépromazine et Olanzapi ne

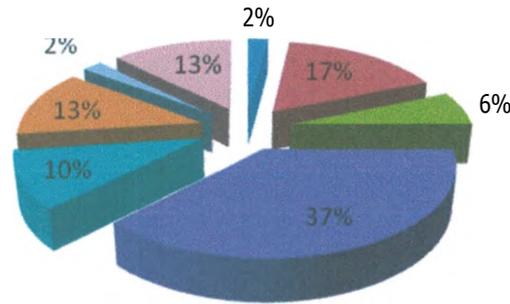


Figure 21: Répartition des patients selon l'association antipsychotique prise

On note une utilisation majoritaire des associations Chlorpromazine - Risperidone 37% (n=18); Halopéridol-Lévomépromazine 17% (n=8); Lévomépromazine-Olanzapine et Lévomépromazine-Risperidone 13% (n=6).

2,04% (n=1) sont soumis à une monothérapie.

VI 2. 3. e. Selon Le Traitement Non Antipsychotique Associé:

- aucun
- antiparkinsonien
- I thymorégulateur
- benzodiazépine
- I antiparkinsonien et thymoregulateur
- antiparkinsonien et vitamine

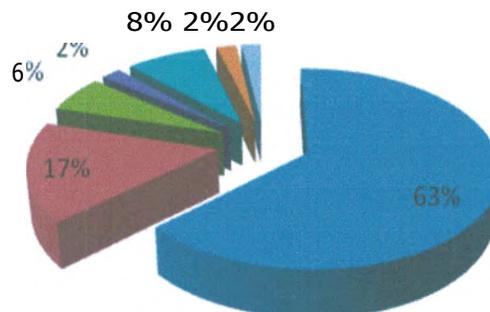
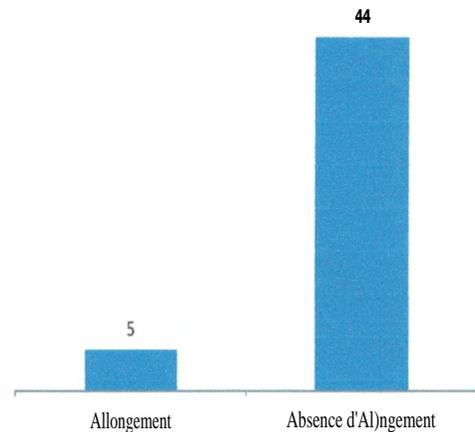


Figure 22 : répartition des patients selon le traitement non antipsychotique associé

63% des patients (n=31) n'ont pris que les antipsychotiques, 17% (n=8) ont pris en plus un antiparkinsonien( trihexyphénydyl ), 8% (n=4) ont pris en plus un antiparkinsonien(trihexyphénydyl ) et un thymorégulateur( acide vaiproïque).

**VI.2.4. Aspect QTc De La Population De L'étude:**

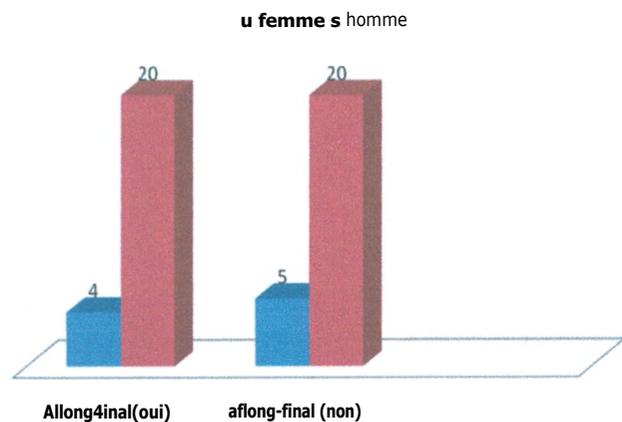
**VI 2.4. a. Selon Le QTc Initial:**



**Figure 23 :** Répartition des patients selon l'état initial du QTc

10 % (n=5) des patients présentent un QTc initial allongé, les autres 90% (n=44) ont un QTc initial normal.

**VI. 2.4. b. Selon Le QTc Final Et Le Sexe:**



**Figure 24 :** Répartition des patients selon le QTc final et le sexe

On observe que la moitié des hommes (20 patients) et la moitié des femmes (4patientes) présentent un allongement final du QTc.

On note une prédominance des allongements supérieurs à 60ms dans la tranche d'âge 31 à 40 ans (qui est majoritaire dans notre population) aussi bien chez les femmes que chez les hommes.

**VI.2.5. Caractéristiques Quantitatives De La Population D'étude:**

**Tableau 09** : Description de la population selon les paramètres quantitatifs:

	N	moyenne	variance	min	max	médiane	mode	25	75
Age	49	35,35	97,71	18	60	35,00	35	27,00	42,00
QTc initial	49	419,95	877,94	357,77	518,54	421,73	413,11	400,00	427,61
QTc final	49	453,70	732,67	400	518,56	452,54	450,00	427,63	471,42
Diff	49	33,75	513,46	0,00	99,23	34,27	36,89	16,00	48,51
Durée moy d'arrêt	35	19	<b>1447</b>	2	180	3	2	2	12

N, nombre total ; Diff, différence; moy , moyenne ;min, minimum ;max, maximum.

L'âge moyen de notre population est de  $35,35 \pm 2,82$  ans, 50% de la population ont un âge supérieur à 35 ans, le mode est 35 ans, l'âge minimal rencontré dans la population est de 18 ans tandis que le maximal est de 60 ans. **Le QTc initial** moyen des patients inclus dans l'étude est de  $419,95 \pm 8,46$  ms, 50% des patients ont un QTc initial supérieur à 421,73 ms, le mode est de 413,11 ms, le QTc initial minimal est de 357,77ms tandis que le maximal est de 518,54ms. **Le QTc final** moyen des patients est de  $453,70 \pm 7,73$ ms, 50% des patients ont un QTc final supérieur à 452,45ms, le mode est de 450ms, le QTc final minimal est de 400ms tandis que le maximal est de 518,56 ms. **L'allongement (différence entre le QTc final et initial)** moyen est de  $33,75 \pm 6,47$ ms, 50% des patients ont un allongement supérieur à 34,27ms, le mode est 36,89ms, l'allongement minimal est de 0ms (pas d'allongement) tandis que le maximal est de 99,23ms. **La durée moyenne d'arrêt thérapeutique** est de  $19 \pm 12,87$  mois, 50% des patients ont fait un arrêt thérapeutique supérieur à 3 mois, le mode est de 2 mois, l'arrêt minimal retrouvé est de 2 mois tandis que le maximal est de 180mois.

VI.3.2. Etude de la relation entre l'allongement des QT et les variables quantitatives (QTc et âge)

**Tableau 11: Relation entre** l'allongement des QT et les variables quantitatives (QTc et âge)

		N	Moyenne	E-T.	ICà 95%		F	p
					inf			
QTc(ms)	0	49	419,95	29,63	411,44	428,46	34,65	1,000
	1	49	453,70	27,06	445,93	461,48		
	Total	98	436,83	32,93	430,22	443,43		
Age (ans)	0	49	35,35	9,93	32,49	38,20	1,000	1,000
	1	49	35,35	9,93	32,49	38,20		
	Total	98	35,35	9,88	33,37	37,33		

N, nombre total, F, valeur du test de fischer, E-T, écart-type, p, précision.

L'analyse bi variée nous montre une différence statistique significative des moyennes des QTc avant et après prise du traitement ( $F=34,65$ ,  $p<0,001$ ). On remarque également selon cette même analyse qu'il n'existe pas de différence significative entre les moyennes d'âge avant et après traitement ( $F=0,000$ ,  $p=1$ ) (il s'agit du même groupe).

**Tableau 12:** Relation entre l'allongement des QT et les variables sociodémographiques.

		allongement		Total	Khi'	p	RR	I C à 95%	
		NON	OUI					inf	sup
Sexe	Féminin	12	6	18	0,148(NS)	-	-	-	-
	masculin	57	23	80					
	Total	69	29	98					
Tabac	NON	31	13	44	0,000(NS)	-	-	-	-
	OUI	38	16	54					
	Total	69	29	98					
Alcool	NON	55	21	76	0,624(NS)	-	-	-	-
	OUI	14	8	22					
	Total	69	29	98					
Canabis	NON	54	20	74	0,954(NS)	-	-	-	-
	OUI	11	6	17					
	Total	69	29	98					

$\chi^2$  khi- deux, P, précision, RR, risque relatif, IC à 95%, intervalle de confiance à 95%,

L'analyse bi variée ne montre pas de relation significative entre l'allongement et les paramètres socio démographiques que ce soit sur le plan statistique ou épidémiologique.

**Tableau 13** : Relation entre l'allongement des QT et les ANTC.

		allongement		total	Khi <sup>2</sup>	P	RR	IC à 95%		
		oui	non					Inf	sup	
ANTC familiaux cardiovas	NON	<b>50</b>	<b>22</b>	<i>72</i>	<b>0,121(NS)</b>	-	-	-		
	oui	19	7							26
	Total	69	<b>29</b>							98
ANTC cardiovas personnel	NON	67	<b>29</b>	96	0,858(NS)	-	-	-		
	OUI	2	0	2						
	Total	69	<b>29</b>	98						

χ<sup>2</sup> khi- deux, P, précision, RR, risque relatif, IC à 95%, intervalle de confiance à 95%, ANTC, antécédents.

L'analyse bi variée ne montre pas de relation significative entre l'allongement et les antécédents cardiovasculaires personnels ou familiaux que ce soit sur le plan statistique ou épidémiologique.

**Tableau 14** : Relation entre les allongements et les variables cliniques et para cliniques:

		allongement		Total	K $\chi^2$	p	RR	IC à 95%	
		NON	OUI					inf	sup
		Anti psychotique	NON	<b>44</b>	5	49	<b>17,680(S)</b>	0,000	8,448
	OUI	25	24	49					
	Total	69	29	98					
Bilan d'entrée	Anormal	5	1	6	0,512(NS)	-	-	-	
	Normal	64	28	92					
	Total	69	29	98					
ASAT	Anormal	10	4	14	0,008(NS)	-	-	-	
	Normal	59	25	84					
	Total	69	29	98					
Haloperidol+ Lévomépromazine	NON	66	24	98	<b>4,528(S)</b>	0,033	4,583	1,017- 20,658	
	OUI	3	5						
	Total	69	29	98					
Chlorpromazine+ Haloperidol	NON	68	27	95	2,042(NS)	-	-	-	
	OUI	1	2	3					
	Total	69	29	98					
Lévomépromazine+Ol anzapine	NON	66	26	92	1,278(NS)	-	-	-	
	OUI	3	3	6					
	Total	69	29	98					
Clilorpromazine+ Olanzapme	NON	67	26	<b>95</b>	2,338(NS)	-	-	-	
	OUI	2	3	3					
	Total	69	29	98					
Lévomépromazine +Rispédone	NON	66	26	92	1,278(NS)	-	-	-	
	OUI	3	3	6					
	Total	69	29	98					
Chlorpromazine + Rispédone	NON	58	23	81	0,321(NS)	-	-	-	
	OUI	11	6	17					
	Total	69	29	98					
Autres traitements associés aux antipsychotiques.	NON	1	30	31	0.0773(NS)	-	-	-	
	OUI	0	18	18					

Khi<sup>2</sup> khi- deux, P, précision, RR, risque relatif, IC à 95%, intervalle de confiance à 95%, ASAT, aspartate amino transférase,

L'analyse bivariée nous montre qu'il existe une relation statistique significative entre l'allongement de l'intervalle QTc et la prise d'antipsychotiques (Khi<sup>2</sup> = 17,68 (S), p=0,000) et plus particulièrement une relation avec l'association Haloperidol -Lévomépromazine (Khi<sup>2</sup>=4,52 (S), p=0,033). Cette relation est également significative sur le plan épidémiologique, effectivement ces deux variables sont des facteurs de risque soit (RR=8,44, ICà95% 2,86 -24,91 ) pour la prise d'antipsychotiques, et (RR= 4,58 , IC à 95%=1,01 -20,65 ) pour l'association Haloperidol - Lévomépromazine.

Cette même analyse montre qu'il n'existe pas de relation entre l'allongement de l'intervalle QTc et les associations Chlorpromazine- Haloperidol; Lévomépromazine-Olanzapine ; Chlorpromazine-Olanzapine ; Lévomépromazine-Rispéridone ; Chlorpromazine-Rispéridone que ce soit sur le plan statistique ou épidémiologique. Elle montre également qu'il n'y a pas de relation significative ni statistique ni épidémiologique entre l'allongement et autres traitements associés aux antipsychotiques (antiparkinsonien «trihexyphénidyl », thymorégulateur « acide vaiproïque », benzodiazépine « chlorazépine »).

**Tableau 15:** comparaison entre les proportions des QTc initiaux allongés et QTc finaux allongés

		Allongement du QT final			Khi <sup>2</sup>	p
Allongement du QT intial		NON	OUI	Total	<b>3.74 (S)</b>	0.01
	NON	25	19	44		
	OUI	0	5	5		
	Total	25	24	49		

Khi<sup>2</sup> , khi- deux, P, précision.

Une relation statistique significative entre la proportion des QTc initiaux allongés et celles des QTc finaux allongés ( $\chi^2=3.74$ ) a été trouvée.

# DISCUSSION

## Chapitre VII Discussion

Cette étude cohorte prospective analytique exposé non exposé a été effectuée dans le but d'étudier le lien entre l'utilisation des antipsychotiques et l'allongement du QTc à l'ECG à 12 dérivations. Elle a été réalisée au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, il s'agit d'un service d'urgence au sein d'un hôpital universitaire et accueillant souvent des malades agités. L'utilisation d'antipsychotiques à fortes doses, par voie injectable et en association s'impose dans la majorité des cas.

Donc notre étude a la particularité de profiter de la caractéristique de ce service et de s'intéresser de plus près aux associations d'antipsychotiques (48 cas ont bénéficiés d'une association). Il s'agit de la première étude qui traite la question de la cardiotoxicité des antipsychotiques en Algérie et à Tlemcen d'où son originalité.

Notre étude nous a permis de confirmer l'existence d'une relation statistique et épidémiologique significative entre la prise d'antipsychotiques et l'allongement de l'intervalle QT ( $\chi^2 = 17,7(S), p=0,000$ ) ( $RR=8,45, IC \text{ à } 95\% = 2,85 - 25$ ) ce qui rejoint les données de la littérature.

Effectivement, plusieurs études ont démontré cette relation, on cite les plus importantes:

Reilly JG et al .2000 [7] qui a comparé les allongements de l'intervalle QT entre un groupe de référence (101 sujets sains) et des malades psychiatriques (495 patients) consommant des antipsychotiques, et a trouvé une relation significative, il a également trouvé que l'âge supérieur à 65 ans est un facteur de risque pour l'allongement de l'intervalle QT. La relation dose-dépendante a également été mise en évidence.

Wamer et al. en 1996 a trouvé la même relation en comparant un groupe de patients schizophrènes chroniques hospitalisés avec un groupe témoin. [69]

Yuji Ozeki et al. 2010 dans son étude multicentrique visant à déterminer le potentiel des antipsychotiques à allonger l'intervalle QT, et ceci en analysant les ECG de 1017 patients

souffrants de schizophrénie a prouvé cette relation, en plus il a trouvé que la chlorpromazine, l'halopéridol et le sultopride sont associés à un risque élevé; la lévomépromazine est aussi incriminée tandis que les antipsychotiques de seconde génération, les thymorégulateurs et les antiparkinsoniens et les benzodiazépines ne prolongent pas l'intervalle QT. [82]

L'analyse bi variée de l'allongement en fonction des variables quantitatives( QTc initial et QTc final) montre une différence significative entre les moyennes des QTc avant et après prise du traitement qui en est la seule explication. Cependant, l'hypokaliémie est connue d'être un facteur de risque de l'allongement de l'intervalle QT, et qui est fréquente chez les patients en état d'agitation. Elle est détectée à l'aide d'un ionogramme qu'on n'a pas pu réaliser dans notre étude à cause d'une rupture des réactifs.

Une relation statistique et épidémiologique significative existe entre la prise d'association Halopéridol - Lévomépromazine et l'allongement de l'intervalle QT ( $kh^2 = 4,53$  (S),  $p=0,033$ ). ( $RR= 4,6$ ,  $IC=1-20,66$ ), ce qui rejoint la littérature et les recommandations de l'haute autorité de la santé HAS (France).

Par contre on a pas pu établir une relation entre la prise des autres associations (Chlorpromazine - Olanzapine , Rispéridone - Chlorpromazine) et l'allongement de l'intervalle QT.

Dans l'association Halopéridol- chlorpromazine qui représente 6% (n=3) on n'a pas trouvé une relation significative ni statistique ni épidémiologique, et qui peut être expliqué par la taille réduite de notre échantillon, ce qui va à l'encontre des recommandations de l'AFSSAPS qui les considère comme étant potentiellement cardiotoxiques. [68]

Notre échantillon comporte des patients qui prenaient en parallèle avec les antipsychotiques des antiparkinsoniens «trihexyphénidyl », thymorégulateur «acide valproïque », benzodiazépine « chlorazépate ».Selon nos résultats, ces différentes molécules n'ont pas contribué à l'allongement de l'intervalle QT ( $Khi^2=0.0773$ ) ce qui rejoint les résultats de l'étude japonaise. [82]

L'analyse bivariée montre qu'il n'y a pas de relation entre l'allongement de l'intervalle QT et l'âge, ce qui ne rejoint pas les données de la littérature. Ceci peut être expliqué par l'exclusion des sujets âgés de plus de 60 ans dès le départ. Ce choix est justifié par le fait que plus l'âge est élevé plus le QTc risque d'être allongé. [7,68, 83] et comme notre échantillon est composé majoritairement d'adultes jeunes ( $35,35 \pm 3$  ans), on a minimisé le risque d'allongement du QT en relation avec le facteur âge. Même chose pour le facteur sexe c'est à dire pas de relation entre le sexe féminin et l'allongement de l'intervalle QT. Contrairement aux données des études. [68,82,83]. Notre explication s'appuie sur le nombre restreint de femmes incluses dans notre échantillon qui est constitué majoritairement d'hommes. Cette sur-représentativité du sexe masculin pourrait être en relation avec le contexte culturel de la société locale où les femmes sont traitées préférentiellement à domicile.

On note l'absence d'une relation significative entre l'allongement de l'intervalle QT et les habitudes toxiques (tabac, alcool, cannabis) ainsi que les antécédents de nos patients (cardiovasculaires et médicamenteux). D'après nos connaissances actuelles, aucune étude n'a établi ce lien.

Une relation statistique significative entre la proportion des QTc initiaux allongés et celles des QTc finaux allongés ( $r = -0,374$ ) a été trouvée. Donc un patient qui présente un allongement initial, ceci le prédisposerait encore plus à un allongement du QTc après administration du traitement antipsychotique. Ce qui rejoint la littérature qui déconseille l'utilisation des antipsychotiques chez les patients présentant un intervalle QT allongé avant traitement. [5, 61, 62,68]

Rappelons qu'il n'existe pas de consensus clairement établi concernant la durée normale du QTc et que la plupart des études placent la valeur maximale du QTc à 440-450 ms pour les hommes et 460-470ms pour les femmes. [69] Ainsi dans l'étude de Reilly et al. en 2000.[7],ils ont établi la valeur normale du QTc dans un groupe de volontaires sains comme étant inférieure à 456ms. Dans l'étude de Frimas et al. en 2008. [76], ils ont considéré la valeur seuil du QTc 450ms pour les hommes et 470 ms pour les femmes. Dans l'étude de Ozeki et al.en 2010 [82], ils ont considéré la valeur seuil du QTc 470 ms pour les hommes et 480 ms pour les femmes. Dans notre étude, le seuil utilisé pour considérer un QTc comme allongé est de 450ms chez les hommes et 470 ms chez les femmes, il a été établi après synthèse bibliographique. La valeur seuil choisie est conforme aux normes européennes.[18]

La proportion des QTc finaux allongés dans notre étude est de 49%, elle est supérieure à celle du syndrome QT long acquis par les antipsychotiques généralement retrouvée dans la littérature: 8% chez Reilly et al. chez des patients suivis en psychiatrie hospitalière et ambulatoire,[7] 23% chez Warner et al.[69](avec une définition du QTc long >420ms) chez les patients schizophrènes hospitalisés, et 5,3% chez Frimas et al.[76], chez des patients hospitalisés en psychiatrie de secteur. Cela s'explique probablement par l'utilisation d'association d'antipsychotiques( de 1ère génération ou de 1e et 2ème génération) et parfois à forte posologie.

En comparant notre résultat à celui retrouvé par N. Chaumartin et al. 2010[69] (40% la prévalence de syndrome du QT long chez les patients de l'unité des malades difficiles) , on trouve que les proportions sont *proches(49,5% versus 40%)* . Ceci s'explique par le fait que dans cette étude les patients sont soumis à des associations de psychotropes (dont les antipsychotiques) ce qui est proche de notre étude où on utilise des associations. En plus; dans cette dernière étude; ils ont démontré que la proportion des QTc long augmentent parallèlement au nombre de médicaments prescrits et que la valeur moyenne des QTc augmente parallèlement au nombre de médicaments associés. [69]

Les patients qui ont un intervalle QTc allongé initialement (à l'admission) 10% (*n*5) peuvent être soit porteurs d'un syndrome du QT long congénital soit des patients agités et éventuellement en hypokaliémie non détectée dans notre étude qui peut être source de biais.

10,20% des patients dans notre étude présentent une différence supérieure à 60ms. Or un allongement de plus de 60 ms par rapport au QTc de base d'un même patient avant traitement serait un bon indicateur de risque d'arythmie. [69] mais on n'a pas mis en évidence ce lien car on n'a pas pu suivre les patients jusqu'à apparition de torsades de pointes à cause de la durée courte de notre étude.

80% des patients inclus dans l'étude sont des schizophrènes. Ce diagnostic a été noté à partir des dossiers sans tenir compte des critères de la nouvelle classification des maladies mentales DSMIV TR. Selon lequel le nombre de bipolaires serait plus élevé mais sous diagnostiqué.

L'analyse de l'échantillon montre que 75,51% (n= 37) prenaient une association d'un antipsychotique de première génération avec un autre de la seconde génération et que 22,45% (n=11) sont soumis à une association de deux antipsychotiques de première génération. Ceci s'explique par les habitudes du service et les circonstances du malade (carte de gratuité des soins disponible ou non, l'affection psychiatrique du patient, son niveau social).

Les patients présentent souvent à l'admission une agitation accompagnée soit de délire et hallucinations dont la prise en charge en urgence nécessite l'administration de sédatifs (chlorpromazine, lévomépromazine), soit d'exaltation de l'humeur réduite plutôt par l'olanzapine. Lorsque la voie orale est entamée, la rispéridone vient en première position pour réduire les signes psychotiques, et le fait que notre population est constituée majoritairement de schizophrènes, ceci explique que l'association chlorpromazine-rispéridone occupe la première place dans ce service.

Le délai de 1 à 2 jours avant de procéder à l'ECG initial limite notre étude. Certains patients étaient très agités et il nous était impossible de pratiquer un ECG avant qu'ils ne soient sédatisés par voie injectable pendant 1 à 2 jours avant l'ECG initial. Frimas et al. dans son protocole de surveillance cardiologique a rencontré cette difficulté. [76]

Cette étude a permis également de comparer différentes associations incluant des antipsychotiques variés (de première génération: Halopéridol, Chlorpromazine, Lévomépromazine, et de seconde génération: Olanzapine, Rispéridone, Aripiprazole et amisulpride).

Par contre on n'a pas pu faire une comparaison entre les antipsychotiques de première génération et de seconde génération, puisque toutes les associations comportaient un antipsychotique de première génération. Cette difficulté est en relation avec les habitudes thérapeutiques du personnel dont le but essentiel est de contrôler rapidement l'agitation des patients.

Nous avons mesuré l'intervalle QT d'une manière manuelle sous le regard d'un cardiologue. Cette méthode constitue une force supplémentaire et nous a permis d'éviter la mesure automatique de l'intervalle QT, et qui a une faible sensibilité selon l'étude de Blair. [84]

Les auteurs concluent que la lecture de l'intervalle QT devrait toujours se faire d'une façon manuelle et idéalement par un cardiologue. Cette recommandation est réconfortée par l'étude de chaumartin et coil effectuée dans une UMD, et ayant pour objectif d'évaluer la prévalence du syndrome QT long chez les patients psychiatriques chimiorésistants[69]. Cette étude a montré l'existence d'une différence significative entre les séries de mesure retenues par l'appareil versus celles effectuées par le médecin.

Nous avons choisi la formule de BAZETT pour la correction du QT mesuré étant donné qu'elle est largement utilisée dans les études et la pratique clinique courante.

Cependant, la mesure de l'intervalle QT et sa correction soulèvent quelques difficultés: la fin de l'onde T est parfois difficilement repérable en présence d'une onde U, la formule de Bazett est imprécise en cas de bradycardie ou de tachycardie, ce qui peut être à l'origine d'un biais de mesure, on a maîtrisé ce problème en s'assurant que la fréquence cardiaque était dans les normes (60 à 80 bat/min) lors de la réalisation de l'ECG.

Pour réduire les biais de mesure on a utilisé le même appareil avec les mêmes manipulateurs, le même cardiologue a mesuré l'intervalle QT de la totalité de nos patients.

L'étude a été réalisée de manière prospective c'est-à-dire un suivi réel des patients dans le temps et non pas à partir des dossiers ce qui renforce la fiabilité, la précision et la validité des résultats. Contrairement à d'autres études rencontrées. [82,83]

L'étude prospective nous a également permis de fixer une durée réelle à l'exposition, et de ne pas se baser sur des durées aléatoires en rapport avec le dossier médical. Cependant un suivi dans le temps n'a pas pu être réalisé à cause de la durée insuffisante de notre étude qui ne devrait pas dépasser six mois.

Malgré le fait que 56% des patients ont été non inclus, on a pu recueillir 49 patients avec 98 ECG au total. Les principales causes de non inclusion étaient:

- . Une mauvaise observance thérapeutique.
- . Un nombre de trente perdu de vu.

Un changement thérapeutique important avant la date de l'ECG de contrôle.

CONCLUSION

Ann

## ANNEXE 01:

aripiprazole	ABILIFY	VO: Cp à 10mg, 15mg
Trihexyphénidyle	PARKINANE LP	VO: Cp à 5mg
Amisuiptide	SOLIAN	VO: Cp à 200mg
Fluphénazine décanoate	MODECATE 1M	: Amp 25mg/U
Halopéridol	HALDOL	VO :Flc 50m! à 2% Inj Amp 5mg/ml
Lévomépromazine	NOZINAN	VO : Cp à 25mg, 1 00m Fic 30m! à 4%
Olanzapine	ZYPREXA	VO: Cp à 0mg
Rispéridone	RISPERDAL	VO Cp à 2mg, 4mg, 10 mg
Rispéridone consta	RISPERDAL LP	,INJ : Amp 25 mg/U, 37.5mgfU, 50mg/U
Ziprasidone	ZELDOX	Inj : Amp 20mg/ml
Loxapine	LOXAPAC	Inj 50mg/U
Chlorpromazine	LARGACTIL	VO : Cp à 1 00mg, 400mg Fic 30m! à 4% Inj Amp 25mgfU
Carbamazépine	TERGRETOL	VO: Cp 400mg

**Tableau 16** liste des antipsychotiques qui existent en Algérie.

## ANNEXEO2:

### MEDICAMENTS ALLONGEANT LE QT.

#### I. Médicaments Cardiovasculaires:

**I.1.** Antiarythmiques de classe I:

**Contre-indiqués:**

- Quinidine (Cardioquine®, Longacor ®, Quinidurule ®, Sérécort(&)),
- Disopyramide (Rythmodan®, Isorythm®)

**Déconseillés:**

- Cibenzoline (Cipralan®, Exacor®)
- Flécaïnide (Flécaïne®)
- Propafénone (Rythmol(k))
- Aprindine (Fiboran®)

1.2. Antiarythmiques de classes III

**Contre indiqués:**

- Amiodarone (Cordarone®, Corbionax®)
- Sotalol (Sotalex(t))
- Ibutilide (Corvert (W))

1.3. Inhibiteurs calciques:

**Contre-indiqué:**

Bépridil (Cordium®)

1.4. Diurétiques:

**Contre-indiqués:**

tous les diurétiques hypokaliémisants

1.5. Vasodilatateurs cérébraux:

**Contre-indiqués:**

Les dérivés de la Vincamine (Vincal®, Voncafor®, Rhéobral®, Vincarutine(t))

#### H. Psychotropes:

**Contre-indiqués:**

**II.1.** Neuroleptiques : Chlorpromazine (Largactil®), Droperidol (Droleptan®), Halopéridol (Haldol®), Sultopride (Bamétil®), Thioridazine (Melleril®), Pimozide (Orap®), Risperidone (Risperdal®)

- Attention aux associations entre les antihistaminiques et les dérivés azolés.

#### **V. Autres Classes Thérapeutiques:**

##### **Contre-indiqués:**

- Doxorubicine (Adriblastine(W));
- Cisapride (Prépulsid®);
- Antimitotique: Tamoxifene (Nolvadex ®, Kessar ®)

##### **Déconseillés:**

Sildénafil (Viagra (9)). Héxaquine® qui contient de la Quinine. Les laxatifs irritants, notamment en association avec les dérivés azolés. Le dompéridone (Motilium®).  
Antimigraineux : Sumatriptan (Imigrane ®)

## **ANNEXE 04:**

### **Questionnaire**

Nom: Prénom: Sexe:

Age: Domicile

Date d'hospitalisation:

Etat marital:

Date du 1<sup>er</sup> ECG:

Date des ECG de contrôle:

Valeur du QTc initial

Valeur du QTc final:

Bilan d'entrée:

ATCD médicamenteux:

Trait actuel

Habitudes toxiques:

ATCD personnels cardiovasculaires(ou autres):

ATCD familiaux cardiovasculaires:

Diagnostic

Durée d'arrêt du traitement

Délai entre l'hospitalisation et le <sup>1er</sup> ECG

Date du prochain rendez-vous:

# References

## bibliographiques

## Références Bibliographiques

- [1] **Costentin J, Petit M, Dolifus S.** Les neuroleptiques. Edition Ellipses; 1987.p :7-9.
- [2] **Duguay R.** Précis pratique de psychiatrie. Edition Paris: Maloine; 1981.p:6-10.
- [3] **Gelder M.G, Mayou R, Cowen P.** Traité de psychiatrie. Edition Paris: Flammarion médecine-science ; 2005.p :50-60
- [4] **Prescrire** "troubles graves du rythme ventriculaire, morts subites et neuroleptiques". Rev Prescr 2002 ; 22(227) :276-281.
- [5] **Gury C, Canceil O, Laria P.** Antipsychotiques et sécurité cardiovasculaire : données actuelles sur les allongements de l'intervalle QT et le risque d'arythmies ventriculaires. Encéphale 2000; 26:62-72.
- [6] **Loas G.** Mortalité et surmortalité dans la schizophrénie. Annales Medico-Psychologiques 2009; 167:446-449.
- [7] **Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al.** QT interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. Lancet 2000 ; 355: 1048-52.
- [8] **Moulin M, Coquerel A.** Pharmacologie: connaissance et pratique. Edition Masson; 2002 .p :450-475.
- [9] **Richard D, Senon JL.** Médicaments: tome6. Edition Groupe Liaison; 2002.p: 216-250.
- [10] **Guelfi JD, Rouillon F.** Manuel de psychiatrie. Edition Masson; 2007.p :300-315
- [11] **Lambert PA, Revol L.** Classification psychopharmacologique et clinique des différents neuroleptiques. Indications thérapeutiques générales dans la psychose. Presse Med 1960; 41:1509-11.
- [12] **Delay J, Deniker P.** Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Paris : Masson; 1961
- [13] **Deniker P, Ginestet D.** Les effets psychiques des neuroleptiques. Confront Psychiatr 1975; 13 :135-53.
- [14] **Frank N, Thibaut F.** Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC (Elsevier SAS,Paris),Psychiatrie,37-860- 13-10,2005.

[26] **DeLeon A, Patel NC, Crismon L.** Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther* 2004; 26: 649-666.

[27] **Swainston Harrison T, Perry CM.** Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 2004; 64: 1715-1736.

[28] **Petit M, Doilfus S, Langlois S, et al.** Neuroleptiques. In: Senon JL, Sechter D, Richard D, editors. *Thérapeutique psychiatrique*. Paris: Hermann; 1995.p. 369-422.

[29] **Miller CH, Mohr F, Umbricht D.** The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone, and conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 69-75.

[30] **El-Sayeh HG, Morganti C.** Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2) (CD004578).

[31] **Schooler NR, Kane JM.** Research diagnoses for tardive dyskinesia (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 486-487.

[32] **Kane JM.** Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl9): 16-20.

[33] **Friedman Jil.** Historical perspective on movement disorders. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl9) : 3-8.

[34] **Kane JM, Woerner M, Lieberman J.** Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. *Psychopharmacology (Berl)* 1985; 2 (suppl): 72-78.

[35] **Jeste DV, Lacro JP, Palmer B, et al.** Incidence of tardive dyskinesia in early stages of low-dose treatment with typical neuroleptics in older patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 309-311.

[48] **Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ.** Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry* 1999; *156*: 1417-1420.

[49] **Dinan TG.** Stress and the genesis of diabetes mellitus in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004; *184* (suppl47): *s72-s75*.

[50] **Schwenkreis P, Assion HJ.** Atypical antipsychotics and diabetes mellitus. *World J Biol Psychiatry* 2004; *5* : 73-82.

[51] **Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, et al.** Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; *159*:561-

*566.*

[52] **Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al.** Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; *157*: 975-981.

[53] **Kraus T, Haack M, Schuld A, et al.** Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999; *156*: 312-314.

[54] **Meyer JM, Koro CE.** The effects of antipsychotics on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004; *70*: 1-17.

[55] **Barnes TR.** Antipsychotic drugs and their side-effects. London: Academic Press; 1993.

[56] **Spigset O, Hedenmalm K.** Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drugs Saf* 1995; *12*: 209-225.

[57] **Jefferson JJ, Marshal JR** Neuropsychiatric features of medical disorders. New York: Plenum Press; 1981.

[58] **Thibaut F, Louchart S.** Les dépressions post psychotiques. *Encéphale* 1999 *25* (supplV) : 33-36.

- [59] **Kane JM, Honigfeld G, Singer J.** Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 62-67.
- [60] **Keefe RS, Silva ZG, Perkins DO, et al.** The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999; 25: 201-222.
- [61] **Calop J, Limat S, Fernandez C.** Pharmacie clinique et thérapeutique. Edition Masson; 2008.p:250-280.
- [62] **Talbert M, Willoquet G, Labayle D.** Guide pharmacologie. Edition Lamarre; 2004.p :1100-1150.
- [63] **Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH.** Cardiotoxicity More Common in Thioridazine overdose than with Other neuroleptics. *Clin Toxicol* 1995; 33:199-204.
- [64] **Derrickson T.** Principe d'anatomie et de physiologie. Edition De boeck; 2007.p :500-561.
- [65] **Ouali S, Bensalem H, Gribaa R.** L'intervalle QT: standardisation, limites et interprétation. *Annales de cardiologie et d'angiologie* 2012 ; 61: 42-48.
- [66] **Barnay C, et al.** QT long acquis: un problème envahissant?. *Annales de cardiologie et d'angiologie* 2006; 55 :312-327.
- [67] **Girardin F, Gaspoz JM.** Surveillance de l'intervalle QT chez le patient psychiatrique. *Rev Med Suisse* 2007; 3:945-8.
- [68] **Trojak B, et al.** Risque cardiovasculaire des antipsychotiques, une surveillance nécessaire de l'intervalle QT. *Presse Med* 2006; 35: 699-704.
- [69] **Chaumartin N, et al.** Le syndrome du QT long chez les patients psychiatriques chimio-résistants : prévalence, facteurs de risque, et implications thérapeutiques. *Ann Med Psycho!* (Paris)(2010),doi: 10.1016/j.amp.2010.04.021.

[70] **Josée R.** L'allongement de l'intervalle QT par les neuroleptiques... significatif?. Pharmactuel 2003 ; 36(3): 163-164.

[71] **Sende J.** Guide pratique de l'ECG. Edition Estem ; 2009.p :2-28.

[72] **Hampton JR.** L'ECG facile. Edition Elsevier Masson; 2009.p :10-60.

[73] **Drici MD, Benoit M.** Traitement antipsychotiques et syndrome du QT long acquis médicamenteux. Lett Pharmacologue 1999; 13(9) : 225-9.

[74] **Haddad PM, Anderson IM.** Antipsychotic-related QTc prolongation. Torsade de pointes and sudden death. Drugs 2002;62:1649-71.

[75] **Vaille C, Védie C, Azorin JM.** Mort subite, antipsychotiques et schizophrénie. Annales Medico-Psychologiques 2011 ; 169:269-275.

[76] **Frimas V, et al.** Surveillance cardiologique des patients traités par neuroleptiques évaluation et évolution d'un protocole hospitalier .Encéphale 2008;34:467-76.

[77] **Glassman AH, Bigger JT.** Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsades de pointe and sudden death. Am J Psychiatry 2001; 158:1774-82.

[78] **Reilly J, Thomas S, Ferrier N.** Recent studies on ECG changes, antipsychotic use and sudden death in psychiatric patients .Psychiatr Bull 2002; 26:110-2.

[79] <http://www.qtdrugs.org> . liste des médicaments ayant prouvé leur potentiel à allonger l'intervalle QT.

[80] **Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE.** QT interval prolongation associated with quetiapine (Seroquel) overdose. Psychosomatics 2000; 41: 63-5.

[81] **Timour Q, Bui-Xuan B.** Pharmacovigilance cardiovasculaire. Edition Lavoisier; 2006.p :99-122.

[82] **Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, et al.** QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2010; 34:401-405.

[83] **Racine ME, et al.** Effet de la prise d'antipsychotiques atypiques sur l'intervalle QT des patients du Centre de pédopsychiatrie du Centre hospitalier universitaire de Québec. *Pharmactuel* 2011; 44:81-91.

[84] **Blair J, Scahiil L, State M, et al.** Electrocardiographic changes in children and adolescents treated with ziprasidone: a prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:73-9.

**Résumé:**

Les patients psychiatriques présentent une surmortalité liée en partie aux morts subites, favorisées par certains antipsychotiques et d'autres psychotropes. La mauvaise tolérance cardiaque de ces médicaments est liée à l'allongement de l'intervalle QT. Dans le but d'étudier la relation entre la prise d'antipsychotiques et l'apparition des allongements de l'intervalle QT, une étude cohorte analytique prospective type exposé non exposé a été menée au niveau du CHU Tlemcen, service de psychiatrie (Novembre2011-Mai2012). Nos résultats montrent qu'au bout de trois semaines une prise régulière d'antipsychotiques allonge l'intervalle QT, en plus l'association Halopéridol-Lévomépromazine est accusée d'être la plus cardiotoxique. Par contre, on n'a pas trouvé une relation significative entre l'allongement de l'intervalle QT et les facteurs sexe, âge ou habitudes toxiques. En se basant sur ces résultats, un protocole de surveillance cardiologique et biologique stricte est recommandé au prés des soignants en milieu psychiatrique. Ces derniers doivent également donner plus d'importance à cet effet indésirable qui reste méconnu.

**Mots clés :** allongement ; antipsychotiques ; électrocardiogramme; intervalle QT.

**Summary:**

Psychiatric patients have an excess mortality associated with sudden death, in part, favored by some antipsychotics and other psychotropic drugs. Poor cardiac safety of these drugs is associated with prolongation of the QT interval. In order to study the relationship between antipsychotic drug use and the appearance of lengthening of the QT interval, a prospective cohort study analytical type unexposed exposed was conducted at the CHU Tlemcen, Department of Psychiatry (Novembre2011-Mai2012). Our results show that after three weeks a regular intake of antipsychotic drugs prolongs the QT interval, in addition to the association Haloperidol-levomepromazine is accused of being the most cardiotoxic. By cons, we found no significant relationship between the lengthening of the QT interval and the sex, age and toxic habits. Based on these results, a strict protocol for cardiac and biological monitoring is recommended upwind of psychiatric caregivers. They must also give more importance to this unknown side effect.

**Key words:** antipsychotic drugs; electrocardiogram; lengthening; QT interval.

## Résumé :

Les patients psychiatriques présentent une surmortalité liée en partie aux morts subites, favorisées par certains antipsychotiques et d'autres psychotropes. La mauvaise tolérance cardiaque de ces médicaments est liée à l'allongement de l'intervalle QT. Dans le but d'étudier la relation entre la prise d'antipsychotiques et l'apparition des allongements de l'intervalle QT, une étude cohorte analytique prospective type exposé non exposé a été menée au niveau du CHU Tlemcen, service de psychiatrie (Novembre2011-Mai2012). Nos résultats montrent qu'au bout de trois semaines une prise régulière d'antipsychotiques allonge l'intervalle QT, en plus l'association Halopéridol-Lévomépromazine est accusée d'être la plus cardiotoxique. Par contre, on n'a pas trouvé une relation significative entre l'allongement de l'intervalle QT et les facteurs sexe, âge ou habitudes toxiques. En se basant sur ces résultats,

un protocole de surveillance cardiologique et biologique stricte est recommandé au près des soignants en milieu psychiatrique. Ces derniers doivent également donner plus d'importance à cet effet indésirable qui reste méconnu.

**Mots clés : allongement ; antipsychotiques ; électrocardiogramme ; intervalle QT.**

## Summary:

Psychiatric patients have an excess mortality associated with sudden death, in part, favored by some antipsychotics and other psychotropic drugs. Poor cardiac safety of these drugs is associated with prolongation of the QT interval. In order to study the relationship between antipsychotic drug use and the appearance of lengthening of the QT interval, a prospective cohort study analytical type unexposed exposed was conducted at the CHU Tlemcen, Department of Psychiatry (Novembre2011-Mai2012). Our results show that after three weeks a regular intake of antipsychotic drugs prolongs the QT interval, in addition to the association Haloperidol-levomepromazine is accused of being the most cardiotoxic. By cons, we found no significant relationship between the lengthening of the QT interval and the sex, age and toxic habits. Based on these results, a strict protocol for cardiac and biological monitoring is recommended upwind of psychiatric caregivers. They must also give more importance to this unknown side effect.

**Key words: antipsychotic drugs; electrocardiogram; lengthening; QT interval.**

## ملخص :

يمثل المرضى النفسيين زيادة في معدل الوفيات و التي جزء منها مرتبط بالموت المفاجئ. ترتبط هذه النسبة مع استعمال بعض مضادات الذهان و بعض الأدوية النفسانية التأثير. الآثار الجانبية السيئة لهذه الادوية على القلب مرتبطة بامتداد المجال QT. بهدف دراسة العلاقة بين تناول مضادات الذهان و ظهور امتداد المجال QT ، أجريت دراسة تحليلية استباقية من نوع معرض غير معرض. على مستوى مصلحة الأمراض العقلية بالمستشفى الجامعي لتلمسان (نوفمبر 2011-ماي 2012). أظهرت النتائج انه في غضون 3 أسابيع تناول مضادات الذهان بصورة منتظمة يؤدي إلى امتداد المجال QT و زيادة على ذلك ، الاستعمال المتزامن للهالوبيريدول و اللفوبرومازين يشكل الخطر الأكبر على القلب. في نفس الوقت، نتائج الدراسة لم تظهر أي علاقة بين امتداد المجال QT و عوامل العمر، الجنس، التدخين، شرب الكحول و تعاطي المخدرات.

اعتمادا على هذه النتائج، يوصى بوضع بروتوكول صارم لمراقبة حالة القلب و المعطيات البيولوجية من طرف الأطباء المتخصصين، و الذين بدورهم يجب أن يولوا أهمية أكبر لهذا الأثر الجانبي الغير معروف.

الكلمات المفتاحية : امتداد المجال QT، مضادات الذهان، التخطيط القلبي.