

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي

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

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Carditotoxicité 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

Présenté par :

M<sup>elle</sup> RAHOUI Mokhtaria

M<sup>elle</sup> ZAID Zouaouia

*Soutenu le : Mardi 17 Juin 2014*

Le Jury

Président :

Dr H. BOUCIF

Maître assistant en psychiatrie

Membres :

Dr A. BABA AHMED

Professeur en Biophysique

Dr N. ABOUREJAL

Maître assistante en toxicologie

Dr A. ABOU

Assistant en cardiologie

Encadreur

Dr R. BENOSMANE

Professeur en psychiatrie

Co-encadreur:

Dr D. REGAGBA

Assistant en épidémiologie

*\*La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne. La pratique, c'est quand tout fonctionne et que personne ne sait pourquoi. Ici, nous avons réuni théorie et pratique : Rien ne fonctionne...et personne ne sait pourquoi !\**

**ALBERT EINSTEIN**

*Louange à Allah, nous le louons et recherchons Son aide et pardon, et nous cherchons refuge auprès d'Allah contre les maux de nous-mêmes et à notre désavantage. De Allah ne guide pas l'induire en erreur, et de ne pas induire en erreur Hadî lui, et je témoigne qu'il n'y a pas d'autre Dieu qu'Allah seul, sans partenaire et je témoigne que Muhammad est Son serviteur et messenger.*

### **REMERCIEMENTS:**

*Ce travail n'aurait jamais pu être réalisé sans le plus puissant.*

*Au terme de ce travail, nous souhaitons adresser nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué à sa réalisation et ont permis par leur soutien et leurs conseils, de le mener à bien.*

*Nous remercions très chaleureusement Monsieur le Docteur **R. BENOSMANE**, chef du service de psychiatrie qui a permis la mise en œuvre de ce mémoire et a accepté de diriger et de suivre ce mémoire ainsi que pour son soutien, sa disponibilité, son expérience et ses conseils tout au long de ce travail. Nous lui sommes*

*reconnaissantes pour le temps conséquent qu'elle nous a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise et sa sympathie. Nous avons beaucoup appris à ses côtés et nous lui adressons notre gratitude pour tout ce là.*

*Nous remercions particulièrement Docteur **A.ABBOU**, assistant en cardiologie, qui nous a largement aidés dans l'interprétation des ECG.*

*Notre remerciement le plus profond s'adresse au service d'épidémiologie, spécialement à Dr. **D.REGAGBA**, assistant en épidémiologie et notre Co-encadreur, qui a fait preuve de sérieux, de gentillesse, de dévouement et de savoir et qui sera un modèle à suivre.*

*Notre respect le plus profond s'adresse à notre président de jury Dr. **H.BOUCIF**, maître assistant en psychiatrie, pour l'intérêt porté à notre formation et en acceptant de participer au jury en tant que président.*

*On exprime toute notre gratitude à:*

*Dr A.BABA AHMED, professeur en Biophysique et Chef  
de département de pharmacie.*

*Dr N.ABOU RIDJAL, maître assistante en toxicologie et  
sous-chef de département pharmacie.*

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

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements  
aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont  
contribué à l'élaboration de ce mémoire.*

- ✓ Aux résidents de psychiatrie.*
- ✓ Au personnel de psychiatrie : les agents de sécurité;  
les infirmiers.*
- ✓ Au personnel administratif: les secrétaires; les  
surveillants médicaux.*

*Enfin, nous remercions tous ceux qui de près ou de  
loin ont participé à la réalisation de ce travail.*

## **DEDICACE:**

***A mes parents,***

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.*

*C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.*

*J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon amour infini.*

*Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose. Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.*

***A mes frères Mohamed, Ayoub, Abdel-Hay et Abdel-Madjid,***

*En témoignage de mon amour et de ma profonde admiration. Que Dieu vous protège et vous prête bonne santé, longue vie et succès le long de votre parcours.*

***A mon très cher fiancé Dr. Sofiane BENYOUB,*** tes sacrifices, ton soutien, ta gentillesse, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Ma vie à tes côtés est remplie de belles surprises.

***A ma Tante,*** je te souhaite un bon courage et que dieu te réalise tous tes rêves.

***A toute la famille RAHOUI et ma belle famille BENYOUB, Petits et grands***

***A mon binôme et mon amie Zaid Zouaouia,***

*J'étais heureuse de travailler avec toi pour l'élaboration de cette thèse.*

***A ma promotion et mes amis,***

*Noor, Wafaâ ,Imane, Ali Daniel, Hanane, Lilouch, Amel, Ismail, Nadjib, Abderrahim,, Karim, Odai*

*Je vous souhaite tous un avenir plein de succès*

*A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.*

*A tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer leur souffrance.*

***RAHOUI Mokhtaria***

### ***Je dédie ce travail à ...***

*D'un profond amour et d'une immense gratitude et reconnaissance, je dédie ce travail aux deux personnes qui me sont les plus chères dans le monde, mes parents ZAID née ABDELSALEM SALIHA et A'MHAMED, pour leur amour, leur patience, leur présence et encouragements qu'ils m'ont offert durant toute ma vie et qui m'ont aidé à concrétiser mon rêve sans jamais manquer de rien. Ils m'ont transmis les valeurs de la -vie, l'amour de travail et l'honnêteté qui ont éclairé mon chemin.*

*Qu'Allah Le Tout Puissant me les garde.*

*A une personne qui m'est très chère au cœur, qui était la pour moi aux moments difficiles. Pour sa gentillesse, son soutien et ses sacrifices aucune dédicace ne pourrait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai pour ma tante FATIHA.*

*A ma sœur SARAH, Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*A ma sœur SETTI, je te souhaite un bon courage et que dieu te réalise tous tes rêves.*

*A mes frères CHAHID et ABDELKADER, Je vous souhaite un avenir plein de joie, et de réussite.*

*A mon oncle ELHADJE et sa famille, tu es vraiment très proche de mon cœur. Merci pour ton soutien.*

*A mon binôme MOKHTARIA, c'était vraiment une année qui a renforcé notre amitié. J'espère qu'elle restera pour toujours.*

*A tous les membres de ma famille grands - et petits.*

*Et a tous mes adorables amies.*

*A tous les personnes qui m'ont aimé et respecté tout au long de ma vie.*

***ZAID Zouaouia***

### Introduction Générale

Les neuroleptiques ou antipsychotiques, sont une classe de médicaments aptes à corriger les symptômes de nature psychotique, en particulier les troubles de la pensée, les hallucinations et les délires, ainsi que les troubles du comportement avec agitation. Leurs caractéristiques ont été initialement définies par Delay et Deniker, en 1952, à partir de cinq critères d'activité :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice.
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitations et d'agitation.
- Réduction des troubles psychotiques aigus et chroniques.
- Production d'effets secondaires neurologiques, extrapyramidaux et végétatifs.
- Action sous-corticale prédominante.

Après le passage des antipsychotique de la première génération vers des antipsychotique de la deuxième génération ils se sont intéressés par la suite à évaluer les effets secondaires qui augmentent avec association de nombreux antipsychotiques et qui peuvent ramener le malade jusqu'à la mort.

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 cardiovasculaires tels que le tabagisme, une mauvaise hygiène alimentaire, le diabète et la sédentarité. 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. Ainsi, le lien entre la mort subite par la prolongation de l'espace QT et la prise de neuroleptiques a été établi rapidement. C'est ce qu'on le nomme « **CARDIOTOXICITE DES ANTIPSYCHOTIQUES** ».

La cardiotoxicité des antipsychotiques a été traitée dans notre pays et été étudié dans le service de psychiatrie du CHU de Tlemcen par des internes en pharmacie, où les psychiatres prescrivent souvent des associations d'antipsychotiques. Notre étude permet de renforcer et de confirmer leur résultat.

But de l'étude est de prévenir les complications cardiaques liées aux antipsychotiques par une surveillance de la durée de l'intervalle QT et de prendre conscience de la gravité de la cardiotoxicité des neuroleptiques par les médecins traitants et le personnel

## **Introduction Générale**

---

du service de psychiatrie, de ses conséquences, et d'adapter par la suite la surveillance clinique et thérapeutique des patients.

L'objectif principal de notre 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. De cibler l'association la plus cardiotoxique et d'exprimer l'allongement en fonction des facteurs sociodémographiques comme objectifs secondaires.

### **I-Pharmacologie et effets indésirables des antipsychotiques :**

#### **I.1. Pharmacologie des antipsychotiques:**

##### **I.1.1.Généralités :**

Les neuroleptiques (du grec *neuron*, nerf et *leptos*, qui affaiblit) ou *antipsychotiques* (contre la psychose) sont des médicaments utilisés pour leur effet tranquillisants, anti-délicants et contre la désorganisation des pensées. Ils sont utilisés notamment dans le traitement de certaines affections psychiatriques telle que la schizophrénie, les troubles bipolaires et certains autres syndromes comportant des hallucinations, un délire et de l'agitation psychomotrice. En général, les symptômes positifs de la schizophrénie (syndrome délirant) répondent mieux aux neuroleptiques que les symptômes négatifs.

Ils sont aussi plus largement utilisés pour des usages hors autorisation de mise sur le marché comme la lutte contre l'insomnie, l'anxiété ou syndrome de stress post-traumatique du fait notamment de leurs propriétés anxiolytiques.

##### **I.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.1.2.1.Classification selon les effets cliniques :**

Il existe plusieurs classifications des neuroleptiques selon leurs effets cliniques. Deniker et Ginestet, en 1971, ont opposé selon un axe vertical l'effet sédatif à un autre effet de ces médicaments : l'effet désinhibiteur.<sup>in2</sup> 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 sédatrice, une action réductrice sur les hallucinations et le délire, ou une action désinhibitrice « stimulante » dans les syndromes déficitaires.

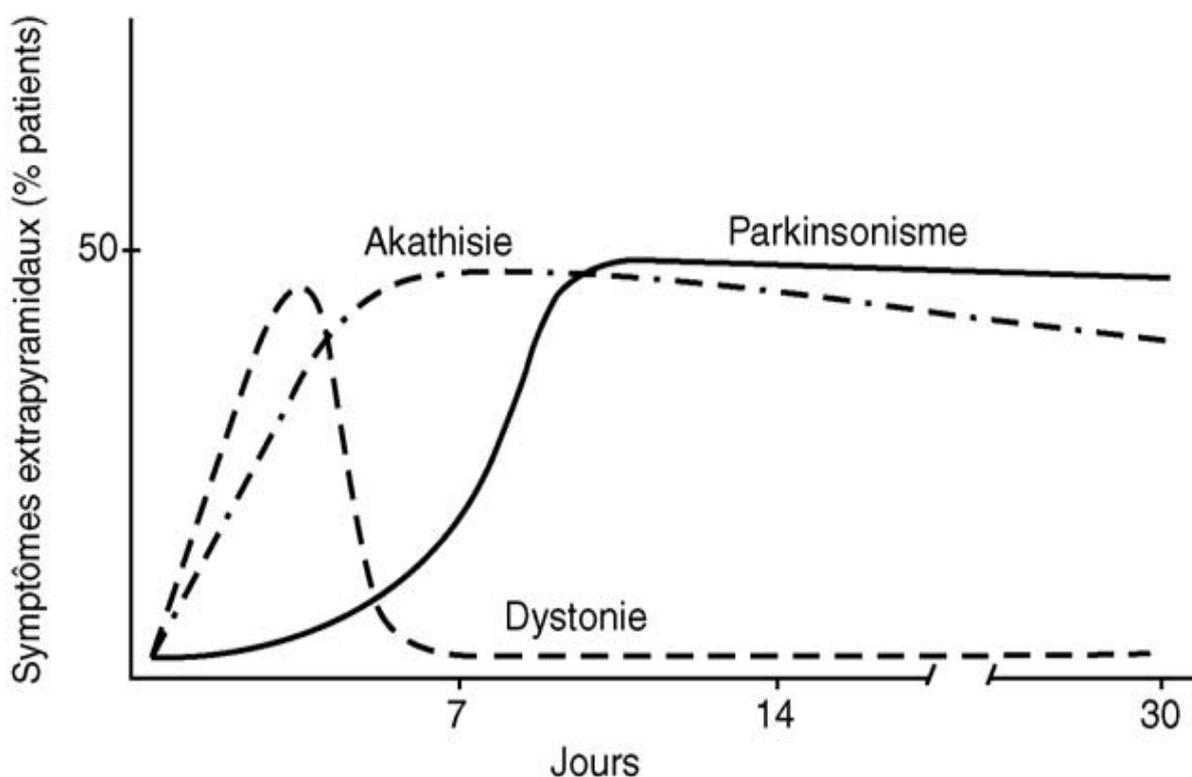
Les désinhibiteurs (type sulpiride, prochlorpérazine ou Témentil®), qui associent, pour certains, des effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques.

Les effets secondaires varient également en fonction des étapes chronologiques du traitement (Fig. 2) : [14,15]

□ à l'effet sédatif initial s'associe parfois l'akinésie.

□ à l'effet antipsychotique s'associent les effets extrapyramidaux.

□ à un effet désinhibiteur éventuel s'associe parfois les dyskinésies tardives. Davis [16] a développé la notion empirique d'équivalent-chlorpromazine à partir d'études contrôlées utilisant la chlorpromazine comme comparateur.



**Figure 1 : Chronologie de l'apparition des effets extrapyramidaux avec les neuroleptiques classiques.**

### **Classification selon la structure chimique, 19–21 (Fig. 3)**

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.

### **Neuroleptiques de première génération :**

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 antihallucinatoire).
- 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).

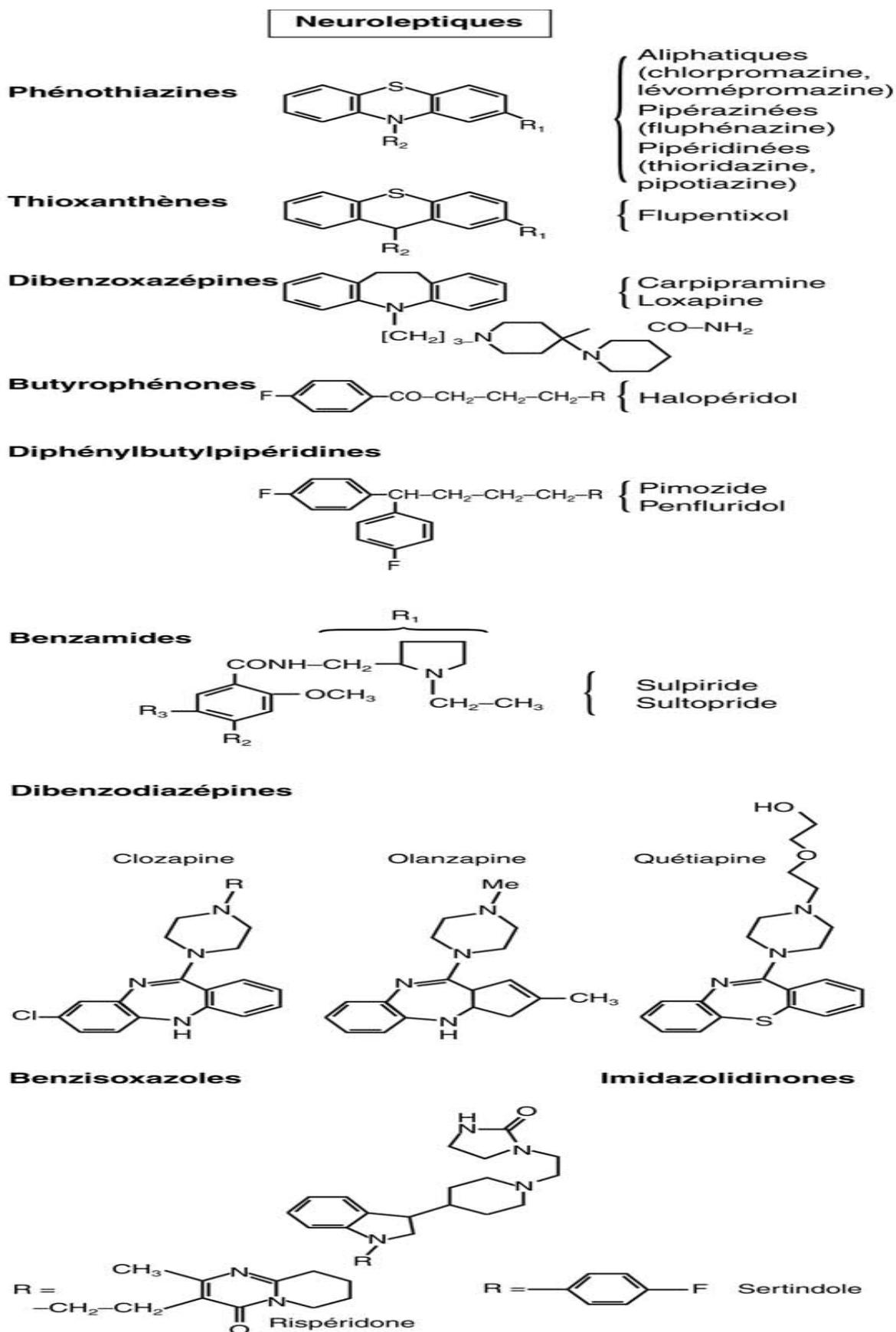


Figure 2 Structure chimique des neuroleptiques. [31]

### 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 *benzisoaxazoles* (rispéridone) (structures bicycliques).
- celle des *imidazolidinones* (sertindole).

### I.1.3.Pharmacodynamique :

#### Modes d'action :

#### I.1.3.1- Effets biochimiques des neuroleptiques, [19,35]

Une action antagoniste des récepteurs de type D2 est commune à tous les neuroleptiques, qu'ils soient de première ou de deuxième génération. [30] à côté de l'effet sur les récepteurs de type D2, crédité à la fois des propriétés thérapeutiques et de certains effets indésirables, chaque neuroleptique possède un profil d'action spécifique sur certains autres récepteurs cérébraux.

#### Système dopaminergique :

Tamminga et al. [36] ont rapporté l'efficacité antipsychotique en aigu de l'apomorphine à faibles doses. Cette efficacité, probablement liée à l'activation préférentielle des autorécepteurs dopaminergiques présynaptiques, semble limitée dans le temps par l'apparition d'une tolérance, et semble également atténuée par les effets secondaires, végétatifs et digestifs. à faibles doses, le sulpiride et l'amisulpride pourraient avoir une action prédominante sur les autorécepteurs dopaminergiques présynaptiques, tandis que, à doses plus élevées, leur effet préférentiel serait l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques. Cet effet différentiel aurait pour conséquence, à faibles doses, une augmentation de la transmission dopaminergique dans certaines structures cérébrales et, peut-être, un effet antidéficitaire. L'affinité des neuroleptiques pour les récepteurs D2 postsynaptiques serait directement corrélée à leur activité antipsychotique. [23] L'antagonisme des récepteurs D2 postsynaptiques est également responsable des effets secondaires neurologiques et de l'augmentation du taux de prolactine. Une diminution de l'activité dopaminergique nigrostriée, sous l'influence des neuroleptiques

classiques, se traduit par une augmentation du nombre des récepteurs D2 striataux. Les agonistes dopaminergiques postsynaptiques D2 partiels pourraient se comporter tantôt comme des antagonistes D2, dans les situations où le tonus dopaminergique est élevé, tantôt comme des agonistes à activité modérée, dans les situations où le tonus est faible. Ainsi, l'aripiprazole exerce au niveau des récepteurs D2 un effet agoniste partiel à faibles doses. Il a également un effet antagoniste modeste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>. Alors que les D2 sont essentiellement présents dans le striatum et le noyau accumbens (et presque inexistant au niveau préfrontal), les D3 ne sont pratiquement retrouvés que dans les régions qui reçoivent des afférences en provenant de A10 (noyau accumbens, noyau de la strie terminale) et les D4 sont présents dans les aires limbiques et striatales. L'existence d'autorécepteurs de type D3 dans l'aire tegmentale ventrale ou la substance noire est très controversée. Les récepteurs D3 pourraient intervenir dans les interactions fonctionnelles entre récepteurs D1 et D2 et leur rôle à ce niveau pourrait dépendre du niveau d'activité du système dopaminergique. Il n'existe pas de ligand spécifique des récepteurs D3, mais les benzamides, telle que le sulpiride ou l'amisulpride, agissent à la fois sur les récepteurs D2 et D3. L'affinité de l'amisulpride pour les récepteurs D3 est deux fois plus élevée que pour les récepteurs D2, son affinité pour les autres récepteurs étant faible. Elle se lierait ainsi de façon préférentielle aux récepteurs dopaminergiques de la voie mésolimbique. Les antagonistes D3 et D4 plus ou moins sélectifs n'ont, en revanche, pas montré d'efficacité antipsychotique.

Carlsson et al ont noté une augmentation du taux des métabolites de la dopamine (acide homovanillique surtout) dans les heures qui suivent une administration de neuroleptiques, traduisant une augmentation de l'activité électrique neuronale et une libération de dopamine sous l'influence du blocage D2. Cependant l'antagonisme des récepteurs D2 est rapidement obtenu (moins de 24 h), alors que l'effet antipsychotique est plus lent (quelques semaines). Dans les semaines qui suivent l'administration répétée d'un traitement neuroleptique, l'activité neuronale diminue ainsi que le *turnover* dopaminergique.

### **Systeme sérotoninergique :**

Cet effet antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> à la sérotonine est particulièrement important avec les neuroleptiques de seconde génération dont il représente une caractéristique centrale. Meltzer a proposé dès 1989 que le rapport taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> sur celui des récepteurs D2 soit utilisé pour classer un neuroleptique dans la première

ou la seconde génération. Les neuroleptiques de première génération ont un rapport inférieur à 1 car ils combinent un faible taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et un fort taux d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub>, alors que les neuroleptiques de seconde génération ont un rapport supérieur à 1 du fait d'un taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> supérieur au taux d'occupation des D<sub>2</sub> (rapport de 25 pour la rispéridone, de 10 pour la ziprasidone et de 3 pour l'olanzapine) Cet effet sur les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> augmenterait en particulier la tolérance neurologique des neuroleptiques au niveau nigrostriatal. C'est en particulier le cas de l'amisulpride qui n'entraîne pas d'effets neurologiques, alors qu'il n'agit que sur les récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> ; l'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> ne constitue pas un facteur suffisant pour qu'un neuroleptique soit qualifié d'atypique. L'inverse, la chlorpromazine et la thioridazine ont également des effets inhibiteurs des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, sans être des neuroleptiques atypiques ; le degré d'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> n'est donc pas en soi un facteur suffisant pour considérer qu'un neuroleptique est atypique. [21] Enfin, l'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2c</sub> pourrait contribuer à la prise de poids fréquemment observée avec la chlorpromazine et l'olanzapine. Système glutamatergique et récepteurs de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) à partir de l'hypothèse d'un hypofonctionnement glutamatergique dans la schizophrénie, des tentatives de stimulation des récepteurs NMDA, par l'intermédiaire de la glycine, ont été faites. Néanmoins, l'efficacité de la glycine, lorsqu'elle est associée à un traitement neuroleptique, n'est pas clairement établie.

### **1.1.3.2-Spécificités des neuroleptiques atypiques [20,37–39]**

Le taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> plus élevé que celui des récepteurs D<sub>2</sub> commun à un certain nombre de neuroleptiques de nouvelle génération et à des molécules plus anciennes, comme la loxapine ou la thioridazine, représente, pour certains auteurs, un élément constitutif de la définition de l'atypicité. La clozapine occupe faiblement les récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>, en revanche, elle exerce une action puissante sur les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>4</sub>. Le rôle des récepteurs D<sub>1</sub> dans le profil d'action atypique de la clozapine a été souligné. Cette action sur les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>4</sub>, associée à des effets sur les récepteurs sérotoninergiques (de type 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub> et 5-HT<sub>7</sub>), ainsi qu'à des effets sur les récepteurs à l'acétylcholine (muscariniques), à l'histamine, à l'adrénaline et à la noradrénaline, pourrait expliquer l'efficacité de ce produit. La rispéridone et l'olanzapine ont une action D<sub>4</sub> associée à d'autres actions, dont celle sur les récepteurs D<sub>2</sub>. L'affinité pour le récepteur D<sub>4</sub> de l'olanzapine serait, selon certains auteurs, 2 à 4 fois plus importante que celle pour le récepteur D<sub>2</sub>. Son affinité pour le récepteur D<sub>1</sub> est également

importante. Enfin l'influence de l'olanzapine et de la clozapine serait plus importante sur la voie mésolimbique que sur la voie nigrostriée. Il est au total possible que l'occupation conjuguée de plusieurs types de récepteurs à la dopamine joue un rôle dans le mécanisme d'action antipsychotique des neuroleptiques. Il faut cependant noter que l'halopéridol et la fluphénazine ont une bonne affinité pour les récepteurs D4, celle-ci est même supérieure à celle de la clozapine, ce qui pourrait signifier que la spécificité des neuroleptiques atypiques ne repose pas sur leur activité antagoniste D4. Le faible taux d'occupation des récepteurs D2 lors d'un traitement par la clozapine ou la brièveté de l'occupation de ceux-ci par la quétiapine ont conduit certains auteurs comme Kapur et Seeman[40] à penser que des molécules dont l'affinité pour les récepteurs D2 est modeste ou des substances ayant une bonne affinité mais dont l'élimination est rapide pourraient présenter une bonne efficacité antipsychotique, au prix d'une meilleure tolérance, en particulier neurologique. On accorde ainsi actuellement une plus grande importance aux caractéristiques pharmacocinétiques de la liaison du neuroleptique aux récepteurs dopaminergiques car les neuroleptiques atypiques se caractérisent par une dissociation rapide du récepteur. Ils n'entraînent en effet pas de blocage prolongé et important de ces récepteurs, à l'instar de ce qui est observé avec les neuroleptiques classiques, dont l'affinité est plus élevée et la constante de dissociation plus lente au niveau des récepteurs dopaminergiques centraux. La rispéridone antagonise également les récepteurs  $\alpha_1$  et 2-adrénergiques et histaminiques H1 mais n'a pas, en revanche, d'interaction significative avec les récepteurs muscariniques. Le sertindole a une sélectivité importante pour les récepteurs D2 de la voie mésolimbique. Il a également une affinité notable pour les récepteurs 5TH2a et 2c et  $\alpha$ -adrénergiques. L'olanzapine a également une affinité importante pour les récepteurs muscariniques, histaminergiques, adrénergiques  $\alpha_1$ , 5-HT2c. La ziprasidone a également une bonne affinité pour les récepteurs 5-HT1a, 1d, 2c, son affinité pour les récepteurs  $\alpha_1$  adrénergiques et H1-histaminiques étant faible. Elle inhiberait également la recapture de sérotonine et noradrénaline. La quétiapine a une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D1 D2, sérotoninergiques 5-HT2a et 1a, les récepteurs histaminergiques et surtout  $\alpha$ -adrénergiques 1 et 2. Elle a un effet préférentiel sur la voie mésolimbique. L'occupation des récepteurs D2 est plus faible (45 %) et plus brève qu'avec les autres neuroleptiques. Affinité des neuroleptiques pour les autres types de récepteurs Elle détermine leur profil d'effets secondaires.

### **Effets sur les récepteurs à l'acétylcholine :**

Ces effets caractérisent aussi bien certains neuroleptiques de première génération que des médicaments de seconde génération. Ils s'exercent sur les récepteurs muscariniques et sont de nature inhibitrice. Ils concernent à la fois les récepteurs périphériques, avec production d'effets atropiniques tels qu'une sécheresse de la bouche, une constipation, des troubles de l'accommodation, une rétention urinaire ; et les récepteurs centraux, avec pour conséquence des troubles de l'attention (à l'origine d'une amnésie antérograde), voire une sédation. Par ailleurs les effets anticholinergiques s'opposent à l'action antagoniste D2 au niveau de la voie nigrostriée. Cela explique que les phénothiazines aliphatiques, telles que la lévomépromazine, utilisée en tant que neuroleptique sédatif, n'entraînent pas d'effet extrapyramidal et ne nécessitent pas le recours à des correcteurs anticholinergiques. La forte activité anticholinergique de la clozapine, de la chlorpromazine ou de la thioridazine contribue à la meilleure tolérance neurologique de ces molécules.

### **Effet sur les récepteurs 1-adrénergiques :**

Cet effet est à l'origine d'effets secondaires tels qu'une baisse de la tension artérielle et une sédation, ou encore d'effets secondaires sexuels (troubles de l'érection ou de l'éjaculation).

### **Effets sur les récepteurs à l'histamine :**

Les effets antihistaminiques peuvent entraîner une augmentation de l'appétit à l'origine d'une prise de poids ou encore une baisse de la vigilance. Cette dernière est parfois recherchée en tant que telle, en particulier lors des épisodes psychotiques aigus qui se caractérisent fréquemment par la présence d'une agitation.

### **I.1.4. Indications thérapeutiques :**

#### **I.1.4.1. 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.
- ✓ Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires (bien que le lithium soit généralement préféré).

- ✓ Syndromes confusionnels aigus (postcomitial, post-traumatique, toxique, état de manque, délirium tremens) (avec l'exception des états d'agitation aigue 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).
- ✓ Accidents gravido-puerpéraux (psychose puerpérale).
- ✓ Troubles psychotiques brefs, troubles schizophréniformes.
- ✓ Paroxysmes anxieux des états de dépersonnalisation.
- ✓ Psychoses chroniques : les neuroleptiques sont le traitement de fond des :
- ✓ Troubles schizophréniques sous toutes leurs formes (hébéphréniques, catatoniques, délirantes, paranoïdes...).
- ✓ Troubles délirants.

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

- ✓ Sédation de l'agitation et qui permet parfois une approche psychothérapeutique complémentaire.
- ✓ Action désinhibitrice et psychostimulante dans les schizophrénies déficitaires (quelquefois).
- ✓ Action anti hallucinatoire (plus au moins).
- ✓ Interprétations délirantes : elles sont réduites, parfois calmées, mais les mécanismes délirants sont souvent résistants.

### **I.1.4.2.Indications somatiques :**

- ✓ 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.
- ✓ 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.
- ✓ Situations diverses : Comme antiémétiques.
- ✓ Pour réaliser des hypothermies contrôlées.

- ✓ Comme spasmolytiques dans les coliques de plomb. [8]

### **I.1.5. Pharmacocinétique [42]:**

La résorption gastro-intestinale des neuroleptiques est extrêmement variable d'un individu à l'autre. En outre, les neuroleptiques subissent un effet de premier passage hépatique important et très variable lorsqu'ils sont administrés par voie orale, diminuant ainsi la quantité de neuroleptique disponible. Leur volume de distribution est élevé du fait de leur importante lipophilie.

#### **I.1.5.1. Pic plasmatique et biodisponibilité :**

Le délai d'apparition du pic plasmatique dépend avant tout de la voie d'administration. Les formes injectables sont adaptées aux interventions urgentes car elles se caractérisent par un pic précoce et une vitesse de résorption rapide, alors que les formes orales entraînent une résorption intestinale dont l'importance est proportionnelle à la liposolubilité de la substance considérée et ont un pic généralement plus tardif et moins élevé. [31]

#### **Administrés sous forme intramusculaire :**

Les neuroleptiques d'action immédiate bénéficient d'une biodisponibilité supérieure à 90 %, alors que leur concentration plasmatique maximale est atteinte en 20 à 30 minutes (sauf la loxapine dont le pic n'est atteint qu'après 2 h). Les formes d'action retardée sont également injectées par voie intramusculaire sous la forme de substances n'ayant pas d'effet pharmacologique immédiat. La biodisponibilité de ces substances est importante, les concentrations maximales sont atteintes en plusieurs jours, ce qui autorise des administrations espacées (Tableau 3).

#### **Administrés sous forme orale :**

- Les phénothiazines sont absorbées rapidement du fait de leur liposolubilité, le pic plasmatique étant atteint en moyenne en 2 à 3 heures. Leur biodisponibilité est inférieure à 60-70 % et, de plus, éminemment variable d'un sujet à l'autre, du fait d'un effet de premier passage hépatique. De ce fait, les posologies utilisées doivent être adaptées à chaque patient. De plus, des facteurs alimentaires peuvent diminuer l'absorption de ces médicaments. En effet, les jus de fruits, le lait, le thé et le café peuvent entraîner la formation d'un précipité insoluble en milieu acide. Les

produits laitiers entraînent également l'alcalinisation qu'il diminue la résorption de produits acides tels que ces médicaments. [31]

- Les butyrophénones sont elles aussi lipophiles. Elles sont soumises à un effet de premier passage hépatique important. Leur biodisponibilité est supérieure à 50 % et leur pic plasmatique est atteint après quelques heures (moins de 1 h par voie IM). Elles sont soumises, à l'effet alcalinisant des produits laitiers.
- Les thioxanthènes ont une biodisponibilité d'environ 50 %. Cette valeur s'explique par une faible absorption entérale ; effet de premier passage est faible pour ces composés. Le pic plasmatique est atteint en quelques heures. Les benzamides ont une biodisponibilité variable d'un composé à l'autre (entre 20 et 80 %) et un pic plasmatique compris entre 1 et 4 heures. Les repas riches en sucres peuvent réduire leur biodisponibilité. Leur clairance rénale est réduite en cas d'insuffisance rénale.
- Les dibenzodiazépines et dérivés ont une biodisponibilité moyenne d'environ 50 à 60 %. Du fait d'un fort effet de premier passage hépatique, il existe une importante variabilité interindividuelle. Leur pic plasmatique est atteint en quelques heures. Le sexe, l'âge, peuvent s'accompagner d'une augmentation des taux plasmatiques de clozapine ou d'olanzapine. Les benzisoxazoles sont absorbées rapidement (en 1 à 2 h), mais leur biodisponibilité ne dépasse pas 66 à 82 % en raison d'un effet de premier passage. La biodisponibilité de la ziprasidone est de 60 %.

Les caractéristiques de chaque substance figurent dans les Tableaux 2,4, 3

**Tableau 1 Principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action prolongée :**

<b>Classes thérapeutiques et noms des substances</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Délai d'obtention du taux sérique maximal (prise unique)</b>	<b>Demi-vie</b>	<b>Dose injectée (mg)</b>	<b>Délai séparant deux prises</b>
Penfluridol Sémap®	Orale	4-8 heures	4-10 jours	20-60	7 jours
Enantate de fluphénazine Moditen®	IM	48 heures	87 heures	25-150	2-3 semaines
Décanoate de fluphénazine Modécate®	IM	48 heures	7-10 jours	25-150	3-4 semaines
Enantate de perphénazine Trilifan Retard®	IM	12 h -5 jours		50-300	2-4 semaines
Décanoate de flupentixol Fluanxol LP®	IM	11-17 jours		20-300 (<80 antidéficitair)	2-3 semaines
Acétate de zuclopenthixol Clopixol ASP®	IM	36 heures		50-150	2-3 jours
Décanoate de zuclopenthixol Clopixol AP®	IM	1 semaine	19 jours	100-400	2-4 semaines
Rispéridone Risperdal Consta®	IM	4-6 semaines		25-75	2 semaines
Décanoate d'halopéridol Haldol Decanoas®	IM	1-2 jours	3 semaines	50-300	3-4 semaines

**Tableau 2 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action immédiate de première génération. [39]**

Classes thérapeutiques et noms des substances (DCI)	Voie d'administration	Délai d'obtention du taux sérique maximal (prise unique)	Demi-vie (h)	Posologie quotidienne (mg/j)
Phénothiazines aliphatiques Chlorpromazine Lévomépromazine  Cyamémazine	Orale ou IM  Orale ou IM  Orale ou IM	2-4h orale 15-30 min IM  1-3h orale 30-90 min IM  /	15-30  15-80  /	25-600 150 IM  25-200 75-250 IM 25-300 25-200 IM
Phénothiazine pipéridinée Pipotiazine  Thioridazine*	Orale ou IM  Orale	1h30  2-4h	7-12  10-17	5-30 10-20 IM 10-400 Risque cardiaque > 300
Phénothiazine pipérazinée Fluphénazine	orale	3h	15	25-500
Butyrophénones Halopéridol Pimozide	Orale ou IM orale	2-6h orale 30 min IM 8h	12-38  53-55	1-20 5-20 1-10 Risque cardiaque (< 4 mg antidéficit)
Thioxanthènes Flupentixol Zuclopenthixol	Orale orale	3-8h  4h	24-35 20	15-200 20-100

IM : intramusculaire ;

h : heure.

\* Arrêt de commercialisation.

#### I.1.5.2.Demi-vie :

Cette caractéristique conditionne, d'une part le nombre de prises quotidiennes, qui peut varier de une à trois en fonction des substances et, d'autre part, le délai nécessaire pour atteindre les concentrations à l'équilibre (en règle 4 à 5 demi-vies). Les valeurs des demi-vies des principaux neuroleptiques figurent dans les Tableaux 2,4. La demi-vie d'élimination varie considérablement selon les molécules. Les produits dont la demi-vie est longue autorisent des prises uniques (zuclopenthixol, halopéridol, pimozide, rispéridone et

olanzapine). A titre d'exemple, des métabolites de la chlorpromazine ont été retrouvés dans les urines 2 ans après l'interruption du traitement.

### **I.1.5.3.Métabolisme :**

La plupart des neuroleptiques sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450. Le cytochrome P450. Les isoenzymes 1A2, 3A4 et surtout 2D6 sont plus particulièrement impliquées dans le métabolisme des neuroleptiques et dans certaines interactions médicamenteuses, car elles interviennent également dans le métabolisme de nombreux inhibiteurs de recapture de la sérotonine et dans celui d'antiarythmiques et de bêtabloquants. Certaines isoenzymes du CYP450 sont sujettes à un polymorphisme génétique. L'activité des cytochromes dépend également du sexe et de l'alimentation. Ces facteurs sont responsables de l'existence d'une variabilité interindividuelle du métabolisme des neuroleptiques entraînant une variabilité des effets thérapeutiques, des effets indésirables et des interactions médicamenteuses. Parmi les facteurs alimentaires exerçant une action sur le métabolisme des neuroleptiques, on retiendra l'effet inhibiteur du jus de pamplemousse sur deux isoenzymes (1A2 et 3A4) responsable d'une augmentation des taux de clozapine, de quétiapine, d'olanzapine, et de ziprasidone. Le tabac induit l'activité du cytochrome P450-1A2, entraînant une dégradation plus importante de l'olanzapine et de la clozapine, qui sont métabolisées par cette isoenzyme. Il est donc nécessaire d'employer des doses plus importantes de ces médicaments chez les fumeurs. L'halopéridol, le sertindole et l'aripiprazole sont également métabolisés par l'isoenzyme 3A4, qui est aussi responsable du métabolisme de la quétiapine et de la ziprasidone. Le CYP450-3A4 est inhibé par des antidépresseurs (paroxétine, fluvoxamine et sertraline), par la carbamazépine et certains macrolides et, au contraire, peut être induit par le phénobarbital et la phénytoïne. Les antiarythmiques, certains antihistaminiques ou des antibiotiques comme les macrolides peuvent, en association avec certains neuroleptiques comme la thioridazine, le pimozide, le sertindole ou la ziprasidone, être responsables d'un allongement de l'espace QT et parfois de l'apparition de torsades de pointes. Les métabolites des phénothiazines sont actifs, quoique de façon inférieure aux molécules mères. Le métabolite principal de l'halopéridol est l'hydroxyhalopéridol, dont les effets cliniques sont inférieurs à ceux de la molécule initiale. Les métabolites des thioxanthènes sont peu actifs. Les benzamides sont peu métabolisées (leurs métabolites étant inactifs) et principalement éliminées par voie urinaire. Les métabolites des dibenzodiazépines ont une incidence thérapeutique faible. Les benzisoxazoles sont éliminées par voie urinaire,

certaines métabolites étant actifs. Le métabolite de la rispéridone est la 9-OH-rispéridone qui possède des propriétés pharmacologiques proches de celles de la rispéridone, c'est la raison pour laquelle un polymorphisme enzymatique concernant le métabolisme enzymatique hépatique de la rispéridone a peu de conséquences cliniques. Les métabolites du sertindole sont inactifs.

### **I.1.5.4.Liaison aux protéines plasmatiques :**

Le degré de liaison est très variable selon les molécules mais, en général, plutôt élevé. Cependant, les dosages plasmatiques des neuroleptiques ne permettent pas de distinguer la fraction libre, seule, active, et la fraction liée. 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.1.5.5.Détermination des taux plasmatiques des neuroleptiques**

Différentes techniques chromatographiques (en général en phase liquide à haute pression ou HPLC) ou radio-immunologiques peuvent être utilisées.

Une méthode de dosage par radiorécepteurs a été développée, sur la base de l'existence d'une corrélation entre la dose de neuroleptiques cliniquement efficace et la liaison du neuroleptique à du matériel biologique riche en récepteurs D2. On mesure alors le déplacement d'un radioligand en présence du neuroleptique dans un extrait de noyau caudé de rat (une unité neuroleptique = 1 ng/ml d'halopéridol). Cependant, cette méthode, quoique séduisante, ne prend pas suffisamment en compte la « puissance » du neuroleptique (celle-ci peut en effet différer notablement in vivo et in vitro), et la répartition plasma/cerveau du neuroleptique. Les relations taux plasmatique/efficacité clinique n'ont été étudiées que pour quelques neuroleptiques. Ces mesures peuvent être utilisées lors de la présence d'effets indésirables difficilement compréhensibles. Les dosages sanguins de neuroleptiques sont peu utilisés en pratique courante car les valeurs seuils sont souvent très éloignées d'un sujet à l'autre (30 - 350 ng/ml pour la

chlorpromazine, 10–100 ng/ml pour l'halopéridol). La présence de métabolites actifs n'est pas prise en compte dans la détermination du taux plasmatique du neuroleptique.

### I.1.5.6. Equivalence de doses forme orale/forme à action prolongée :

Lors du passage de la forme orale à la forme retard, une diminution de 30 à 50 % de la dose quotidienne est requise. Pour la fluphénazine, la variabilité est très importante et l'équivalence peut être par exemple de 10 à 25 mg/j pour la forme orale à 1 mg/j pour la forme retard.

### I.1.5.7. 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 3: interactions médicamenteuses des antipsychotiques.**

ASSOCIATION	EFFET	CONDUITE A TENIR
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.
Anticholinergiques (antispasmodiques, antiparkinsoniens, antihistaminiques anciens)	Inhibition de la motilité digestive : diminution de la résorption. Potentialisation des effets latéraux anti cholinergiques.	Eviter association aux neuroleptiques à effets anticholinergiques 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.
Digitaliques, médicaments à effet quinidine-like (phénothiazines)	Diminution de l'effet inotrope.	Eviter d'associer les produits.
Médicaments leucopéniants (clozapine)	Potentialisation des effets hémotoxiques.	

CI : contre indiqué,

IMAO : inhibiteur de la mono-amine- oxydase,

SNC : système nerveux central.

### **I.2. Effets indésirable :**

#### **I.2.1. Effets indésirables neurologiques :**

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

##### **I.2.1.a. 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. 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).

##### ➤ **Dyskinésies aiguës :**

Les dyskinésies aiguës (ou dystonies aiguës) sont souvent déclenchées par la prise d'une butyrophénone (tel l'halopéridol ou Haldol<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).

### **Syndrome parkinsonien :**

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.

#### ➤ **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 tasinésie (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. 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.

##### *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  $\beta$ -bloquants (propranolol ou Avlocardyl<sup>®</sup>, 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).

### **I.2.1.b. Effets Extrapyramidaux Tardifs :**

#### ➤ **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 (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.

##### *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.

##### **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). la rispéridone étant associée à un risque faible. Des cas de crises d'épilepsie ont été rapportés lors de l'association de deux neuroleptiques de seconde génération.

#### ➤ **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.

### I.2.2. Effets indésirables métaboliques et endocriniens :

#### ➤ **Prise de poids :**

La prise de poids débute généralement dès l'instauration du traitement, le poids pouvant se stabiliser ou même décroître après 1 an. 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 (type2) et d'hyperlipidémies.

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.

#### ➤ **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). 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>1A/2A/2C</sub>. Enfin, de possibles effets toxiques directs des neuroleptiques sur les îlots de Langerhans ont été évoqués.

#### ***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 œuvre

d'exercice physique. Une intolérance au glucose ou un diabète représentent une contre-indication relative à la prise de clozapine, d'olanzapine et de quétiapine.

- **Dyslipidémies :**

La schizophrénie est associée à un doublement du risque de mortalité par pathologie cardiovasculaire. Outre le tabagisme considérable de ces patients, les hyperlipidémies font partie des facteurs de risque cardiovasculaire qui doivent être pris en considération. La présence d'une dyslipidémie doit conduire à ne pas utiliser la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine, sauf en cas de nécessité clinique majeure.

### *1.2.3. 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).

#### *1.2.3.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). 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.

#### *1.2.3.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  $\alpha$ -adrénergiques et anticholinergiques puissantes ou ceux qui induisent une hyperprolactinémie sont associés à une plus grande fréquence d'effets secondaires sexuels.

### ***1.2.3.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.

### ***1.2.3.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. Ce tableau comprenait fièvre, rigidité, dyspnée, dysphagie et sueurs profuses.

## ***1.2.4. Effets Indésirables Psychiques Et Cognitifs***

### ***1.2.4.a. Effets Indésirables Psychiques :***

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. Contrairement aux neuroleptiques de première génération, les neuroleptiques de seconde génération ont été associés à des effets bénéfiques sur l'humeur et l'anxiété. Un quart des patients prenant de l'aripiprazole se plaignent d'anxiété. 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.

### ***1.2.4.b. 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.

### ***1.2.5. Effets indésirables neurovégétatifs :***

#### ***1.2.5.a. 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.

##### ***1.2.5.a.1. 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, sans que cet effet puisse être démontré formellement.

##### ***1.2.5.a.2. 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.

### ***1.2.5.b. 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  $\alpha$ . Une augmentation posologique progressive permet de réduire le risque d'hypotension grâce à la tolérance qui s'instaure alors.

### ***1.2.6. 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).

### ***1.2.7. 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<sup>®</sup> pour la plupart des neuroleptiques. Ces effets avaient été rapportés initialement avec la chlorpromazine utilisée à doses élevées. 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.

### ***1.2.8. 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 thrombocytopenie ont été rapportés chez des patients traités par olanzapine après interruption de la clozapine. 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.

### ***1.2.9. 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 possèderaient une toxicité hépatique propre. 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.

### ***1.2.10. Effets Dermatologiques :***

La photosensibilisation, les éruptions cutanées et une pigmentation excessive de la peau sont les effets secondaires cutanés les plus fréquemment observés.

### ***1.2.11. 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.

### ***1.2.12. 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.

### ***1.2.13. Tératogénicité :***

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. 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.

***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.

## ***II. 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 ;

- 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.

### ***III. 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 déprimeurs du SNC. Les symptômes sévères de surdose incluent confusion mentale, coma, dépression respiratoire et convulsions. A l'électroencéphalogramme, une surdose se manifeste par un ralentissement diffus et une diminution de voltage des ondes cérébrales. Les phénothiazines pipérazinées 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.

### *IV. Utilisation hors AMM :*

Les neuroleptiques sont associés avec une importante augmentation de la mortalité. L'étude DART-AD sur des patients atteints d'Alzheimer a montré qu'après 3 ans un tiers des patients sous neuroleptiques sont encore en vie contre deux tiers pour les patients sous placebo et une augmentation de la mortalité augmentant avec la durée du traitement. Cette augmentation est aussi rencontrée dans les traitements de démence et de schizophrénie. Les deux causes principales de mortalité sont la mort subite dont le risque s'estompe à l'arrêt du traitement et l'infection due à la suppression de la moelle osseuse avec compromission du système immunitaire. Les neuroleptiques, typiques ou atypiques, ont été fréquemment employés de manière empirique, hors AMM - sans que l'efficacité ou la sécurité aient été formellement évaluées -, pour calmer l'agitation, chez les patients déments agités. Les effets secondaires sont ressentis de la même façon par les malades que par les personnes saines.

### *V- Electrophysiologie Cardiaque*

Le cœur est un organe contractile dont les mouvements et leur propagation dépend d'un réseau de fibres conductrices spécialisées.

#### *V-1-Rappel Anatomique :*

Il existe au sein du muscle cardiaque un tissu différencié, le tissu nodal, qui possède les mêmes propriétés que le myocarde commun (excitabilité, contractilité, conduction) mais qui en outre présente une propriété supplémentaire: l'automatisme. Son rôle est de créer l'impulsion électrique, qui est suivie de la contraction, et de conduire cet influx aux différentes cavités, coordonnant ainsi la contraction cardiaque.

Anatomiquement il est formé par [42-43] :

- **Nœud sinusal:** face antérieure de la jonction Oreillettes droite – Veine Cave Supérieure, au pôle supérieur de l'auricule droite.
- **Tissu de conduction inter auriculaire :** 3 voies préférentielles de conduction, qui aboutissent au nœud auriculo- ventriculaire.
- **Nœud auriculo-ventriculaire:** partie inférieure du septum inter auriculaire, entre l'abouchement du sinus coronaire, et l'insertion de la valve septale de la tricuspide.
- **Tronc du Faisceau de His :** parcourt le septum membraneux sur sa face droite.
- **Réseau de PURKINJE :** les branches se ramifient en un réseau sous endocardique.

#### *V-2 -La conduction électrique et la conductivité :*

L'influx cardiaque part des cellules automatique du nœud sinusal appelées cellules pacemaker situé dans l'oreillette droite, se propage dans toutes les fibres auriculaires et descend vers le nœud auriculo-ventriculaire (AV), situé près de la portion inférieure du septum inter auriculaire, entre les deux oreillettes. A partir du nœud 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. 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 cœur. Enfin, les myofibres de conduction (réseau de Purkinje) de large diamètre conduisent rapidement et d'une façon homogène l'influx dans la masse du tissu musculaire ventriculaire. [42-43].

### **V-3-Fonctionnement de la pompe cardiaque :**

On peut diviser le cycle cardiaque en quatre phases :

- Première phase : « remplissage » :

Par la suite du relâchement du muscle ventriculaire, après sa dernière contraction, la pression est tombée dans les ventricules à quelques mm Hg seulement .au moment où elle tombe au-dessous de la pression qui existe dans l'oreillette la valve mitrale s'ouvre et le sang s'écoule dans les ventricules. Lorsque la pression intra ventriculaire dépasse la pression auriculaire, la valve mitrale se ferme. [43]

- Deuxième phase : « contraction iso volumique » :

La paroi ventriculaire développe une tension qui ne change pas le volume du ventricule.la pression du sang dans ce dernier s'élève rapidement, et au moment où la pression intra ventriculaire dépasse la pression de l'aorte qui est en diminuant, la valve aortique s'ouvre.

- Troisième phase : « éjection » :

La pression dans l'aorte s'élève, et par la suite, elle sera un peu plus élevée en raison de l'énergie cinétique du sang (équivalente à 4mmHg dans l'aorte).cela entraine la fermeture de la valve aortique. [43]

- Quatrième phase : « relâchement iso volumique » :

Le sang est éjecté à haute vitesse dans les vaisseaux (aorte et l'artère pulmonaire pour les ventricules respectivement gauche et droite).

La pression sanguine croit tout au long de cette phase pour atteindre une valeur maximale qui correspond à la fin de l'onde T de l'électrocardiogramme. L'éjection sanguine se poursuit plus lentement et par la suite s'installe la fermeture de la valve aortique. [43]

### **V-4-Innervations du cœur :**

Le cœur est richement innervé par les deux branches du système nerveux autonome :

**Le parasympathique** : il agit par l'intermédiaire de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques .Il innerve essentiellement les oreillettes, et il module essentiellement la fréquence cardiaque. [42]

**Le sympathique** : il agit par l'intermédiaire de la noradrénaline sur les récepteurs adrénergiques (a et b). Il innerve les oreillettes et les ventricules, il module la vitesse de relaxation et la force de contraction.

Les deux systèmes modulent en permanence la fréquence de contraction intrinsèque du nœud sinusal et la vitesse de conduction de l'influx. [43]

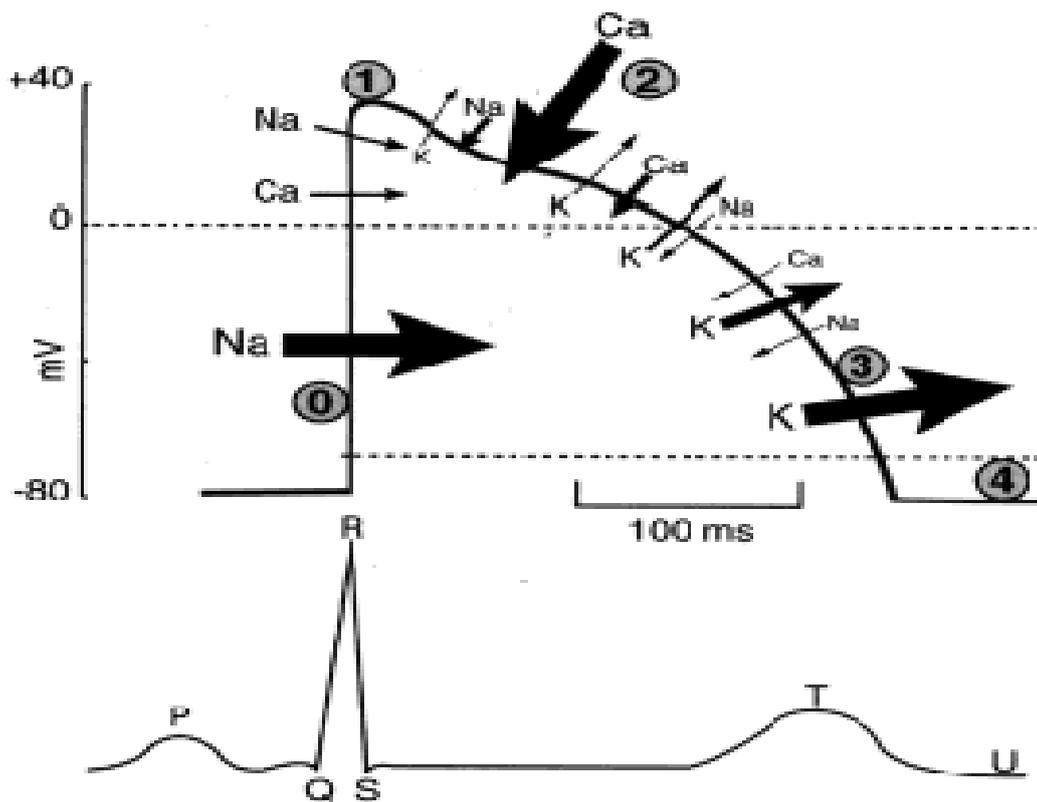


Figure 1 : potentiel d'action

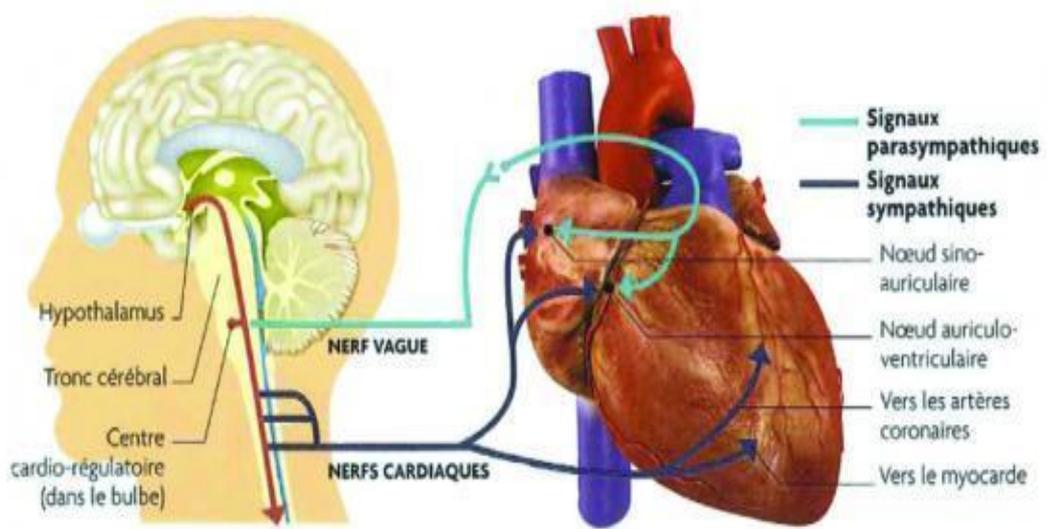


Figure 2 : innervation du cœur

### *V-5-L'Électrocardiogramme :*

Le cœur est donc assimilable à une structure chargée électriquement positive à la surface et négative à l'intérieur, c'est la théorie de dipôle cardiaque .la charge homogène au repos devient asymétrique en activité, ce qui crée une différence de potentiel entre les extrémités du dipôle.

*L'électrocardiogramme (ECG) :* est un appareil qui recueille l'activité électrique du myocarde par l'intermédiaire d'électrodes détectrices en contact avec la peau.

Dans la pratique clinique, l'ECG est enregistré en plaçant des électrodes sur les bras et les jambes et à six emplacements sur la poitrine. La personne étant au repos, 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 cœur. En comparant ces enregistrements aux enregistrements normaux, il est possible de déterminer si la voie de conduction est normale. L'ECG comprend, chronologiquement :

- une onde P lente de dépolarisation auriculaire, est une petite onde ascendante. Qui se propage du nœud sinusal à travers le myocarde des deux oreillettes.

- un complexe rapide avec tris déflexions QRS de dépolarisation ventriculaire. C'est 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.

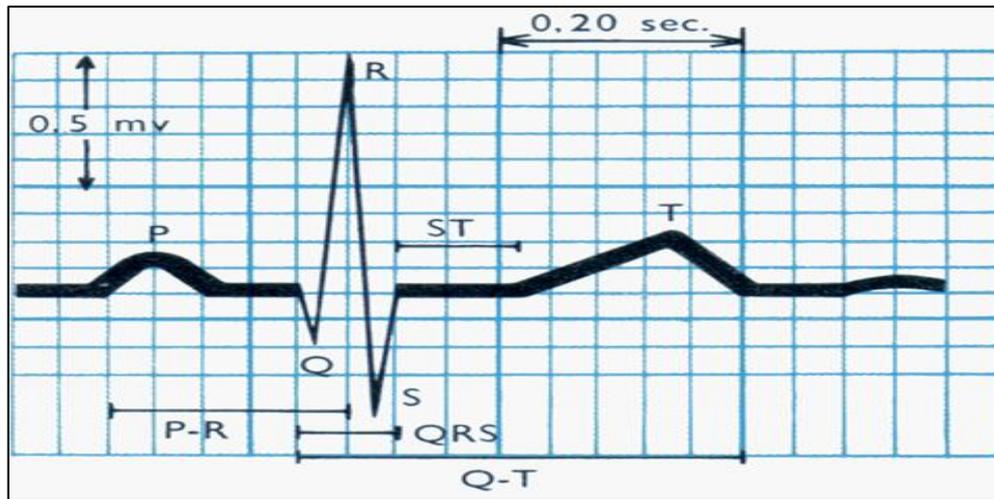
- une onde T lente en rapport avec la repolarisation ventriculaire. C'est une déflexion ascendante, se produit juste avant le début de la décontraction des ventricules. L'onde T est plus petite et plus étendue que le complexe QRS parce que la repolarisation se fait plus lentement que la dépolarisation. D'habitude, la repolarisation auriculaire n'est pas visible dans un ECG, parce que le complexe QRS, plus grand, la masque. [42-43]

L'intervalle PR (ou PQ) représente le temps de conduction entre l'oreillette et ventricule. L'intervalle P-Q correspond au temps requis pour permettre à l'influx électrique de se propager à travers les oreillettes, le nœud auriculo-ventriculaire et le reste des fibres du système de conduction.

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. L'intervalle QT représente la durée du potentiel d'action.

L'analyse de l'électrocardiogramme doit être systématique .elle débute par le rythme sinusal ou non, la fréquence cardiaque, l'axe électrique du cœur dans le plan vertical, la

durée des intervalles PR et QT puis l'analyse de la forme et des amplitudes des différentes ondes (P, QRS, T). Ceci permet de détecter des arythmies, les troubles de conduction auriculo-ventriculaire, les hypertrophies, des troubles de conduction intra ventriculaires ou des troubles de repolarisation. Par exemple, Un élargissement de l'onde P, indique une hypertrophie de l'oreillette. Une onde R élargie indique généralement une hypertrophie ventriculaire. Une onde Q élargie peut indiquer un infarctus du myocarde. [42-43]

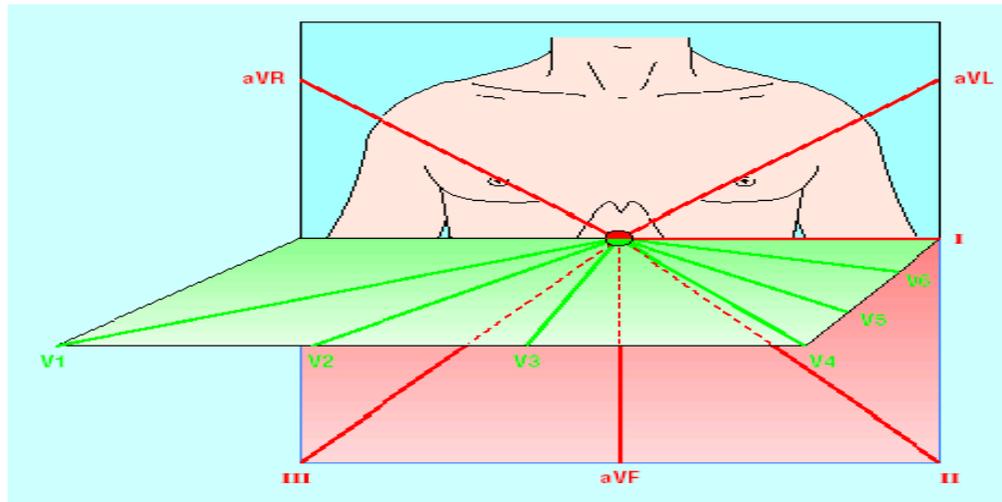


**Figure 3 : électrocardiogramme : les différents segments.**

### **V-6-L'électrocardiogramme :**

L'électrocardiogramme amplifie l'activité électrique du cœur et produit 12 tracés différents à partir de différentes combinaisons de dérivations des membres et de la poitrine. Ceci prend environ une minute. L'ECG classique comprend douze dérivations [41-42]:

- les six dérivations des membres : sont situés dans un plan vertical.
  - **DI, DII, DIII** : dipolaires d'Einthoven
  - **aVR, aVL, aVF**: unipolaires de Goldberger.
- les six dérivations pré corticales : dites unipolaires sont plus proches du cœur et situés dans un plan horizontal.
  - **V1** :4ème espace intercostal droit.
  - **V2** :4ème espace intercostal gauche.
  - **V3** : entre V2 et V4.
  - **V4** :5ème espace intercostal sur la ligne medico clavulanique.
  - **V5** :5ème espace intercostal sur la ligne axillaire antérieure.
  - **V6** : 5ème espace intercostal sur la ligne axillaire moyen.



**Figure 4 : les 12 dériviations d'un ECG**

### ***V-7- Intervalle QT***

Temps qui sépare le début de la dépolarisation du myocarde ventriculaire (début du complexe QRS) de la fin de la repolarisation ventriculaire qui débute avant que les dernières cellules myocardiques ne soient dépolarisées (fin de l'onde T). Il définit la systole électrique du ventricule, c'est une mesure indirecte de la dépolarisation et de la dépolarisation ventriculaire [44]. C'est un marqueur électro cardiographique fondamental en électrophysiologie et en pharmacologie en raison des liens entre la durée du QT et la survenue d'arythmies ventriculaires potentiellement fatales.

La mesure s'effectue au repos, dans un état physiologique stable, dans la dérivation où le QT est le plus long et la fin de l'onde T la plus visible [44]. L'intervalle QT est utilisé en pratique pour la surveillance de la cardiotoxicité des antipsychotique.

La valeur théorique du QT dépend du sexe, de l'âge et de la fréquence cardiaque d'une part et de la qualité de l'appareil, de manipulateur et de l'interpréteur de l'ECG, d'autre part. Le QT est discrètement plus long chez les femmes et augmente légèrement avec l'âge. Il se raccourcit quand la fréquence cardiaque augmente.

Valeurs normales :

À l'heure actuelle, La limite supérieure de la norme pour le QTc est de 450 msec chez l'homme et de 470 msec chez la femme. [50] Ces valeurs sont étayées sur les résultats d'une étude ayant montré qu'un QTc > 440 ms était associé à une fréquence double de mort

subite (6693 patients avec holter - ECG). Pour d'autres auteurs, tels que Warner, la valeur limite du QTc est de 420 ms, et 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 > 420 ms versus 2 % dans le groupe témoin. Enfin Buckley dans un travail comparant les allongements de l'intervalle QT chez des patients hospitalisés pour intoxication volontaire par neuroleptiques, a estimé cette valeur seuil du QTc à 450 ms.[50-51] Néanmoins un QTc > 500 msec et une augmentation du QTc de > 60 msec par rapport au QT mesuré sur l'ECG avant l'introduction de tout traitement sont prédictifs de l'apparition de torsades de pointe. La relation entre le QTc et l'apparition de torsade de pointes n'est toutefois pas linéaire. Dans les syndromes du QT long congénital il existe de grandes variations dans le QTc dans une même famille. Le QTc fluctue aussi avec l'âge, le sexe, le moment de la journée, l'effort et les repas. [48] 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.

### **VI-Cardiotoxicité Des Antipsychotiques :**

#### **VI-1. Introduction :**

Le syndrome du QT long acquis médicamenteux est 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.

#### **VI-2. 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 inexplicée car les investigations cliniques et l'autopsie n'ont pas retrouvé d'étiologie : cette définition est intéressante, même si les mots « inattendue » et « inexplicée » sont parfois très subjectifs.

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.

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%.

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 complaisance du patient, ainsi que d'une mauvaise observance du traitement.

Le risque cardiaque potentiel des antipsychotiques est connu et les premières publications ont paru peu après l'introduction des phénothiazines en 1954.

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 cellule myocardique similaires à ceux induits par les anti-arythmiques de classe Ia, du type quinidine-like. 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..

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, 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.

### **VI-3. 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  $I_{Kr}$ , 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.

Le nombre de substances concernées ne cesse d'augmenter : antihistaminiques, psychotropes, anti-infectieux, sont les principales familles concernées.

### VI-4. « 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 droperidol 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 ».

**Tableau 04:** Exemples de médicaments retirés du marché en raison du prolongement de l'intervalle QT et du risque de torsades de pointe.

Médicament DCI	Classe – Indication	AMM	Retrait
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-œsophagien	1993	2001
Grépaflxacine (Raxar)	Antibiotique	1998	2003
Sertindole (Serdolect)	Antipsychotique	1997 réintroduction 2006	1998

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

**Tableau 05 :** 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 sintetica)	Clozapine (Léponex)	Moclobémide (Aurorix)
Pimozide (Orap)	Olanzapine (Zyprexa)	Lithium (Lithiofor)
Chlorpromazine (Chlorazin)	Risperidone (Risperdal)	Amisulpride (Solian)
S-Méthadone	Quétiapine (Seroquel)	Aripiprazole (Abilify)

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

### VI-5- Facteurs de risque :

#### VI-5-a. Facteurs de risque biologique :

L'hypokaliémie est un des principaux facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT. [52] 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.

#### VI-5-b. 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. 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 exogènes :

- 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.

### **VI-6. 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.

***I- Matériels et méthodes :***

**I-1. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude 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'antipsychotiques). La durée de suivi des malades est trois semaines.

**I-2. Population de 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 considérés 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).

- 28 malades
- Age : 19 à 60 ans.
- Sexe confondu.
- Traitement maintenu pendant minimum 3 semaines.

**Ont été non inclus dans l'étude :**

- 25 malades
- 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 moins de 17 ans.
- Sujets présentant une affection cardiovasculaire connue ou dépistée au préalable de l'étude : antécédents de dysrythmies ou d'anomalies structurelles cardiaques.
- 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

-Les antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine...)

-Les antihistaminiques tels que prométhazine, Cétirizine

**Tableau6 :** Les normes de l'intervalle QT

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

### **I-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 automatiquement et 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.

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

### **I-4. Planification de l'étude:**

#### **I-4. 1 / Calendrier:**

L'étude a duré 6 mois (1Novembre2013 - 15Mai2014).

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.

#### **I-4.2 /Lieu d'étude :**

Au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, qui est 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, composé de 2 parties :

Côté homme constitué de 20 lits et 5 isolements et coté femme constitué de15 lits et 1 seul isolement. La capacité totale du service étant de 35 lits et 6 isolements.

#### **I-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-mêmes ou leurs médecins. Ces données sont mentionnées dans un questionnaire qui comprend :

**I-4-3-a/ Partie identification :**

*Données sociodémographiques:*

- Nom
- Prénom
- Age
- Sexe
- Adresse
- Etat marital

*Données socio comportementales :*

- Habitudes toxiques.
- La profession

**I-4-3-b/ Corps du questionnaire :**

*Antécédents :*

- Antécédents médicamenteux ;
- Antécédents cardiovasculaires personnels ;
- Antécédents cardiovasculaires familiaux.

*Données cliniques :*

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

*Donnée para cliniques :*

- Date du 1<sup>er</sup> ECG
- 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 01**.

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

### **I-5. Matériels utilisés :**

Dans notre étude, on a utilisé un électrocardiogramme à 12 dérivations: SCHILLER AT-2 PLUS.

#### *I-5. 1. Manipulateurs :*

Les deux manipulatrices sont : Melle RAHOUI Mokhtaria et Melle ZAID Zouaouia.

#### *I-5. 2. Méthode utilisée pour l'enregistrement des électrocardiogrammes :*

\*Le patient :

- Prévention du patient :
  - Informer le malade que c'est un soin non douloureux,
  - Demander au malade de rester calme et détendu pendant l'enregistrement pour éviter les artefacts et un enregistrement de mauvaise qualité.
- Installation du patient :
  - Installer le patient en décubitus dorsal (pas assis).
  - Repos strict du patient (tension musculaire minimale)
  - Torse nu.
  - Les bras allongés le long du corps et les mains à plat.
  - Jambes décroisées
  - Yeux fermés

\*Préparation de la peau : pour un meilleur contact des électrodes, On a :

- Enlever tout objet métallique (montre, bijoux), éloigner tout objet touchant le lit et débrancher le lit s'il s'agit d'un lit électrique afin d'éviter les parasites.
  - Déshabillé le torse du patient.
  - Vérifier l'état cutané, si besoin laver la peau et bien la sécher, et couper les poils au ras de la peau pour permettre une meilleure adhésion des électrodes.
  - aussi appliqué un gel pour échographie pour améliorer la conduction et faciliter l'enregistrement de l'activité électrique cardiaque
  - 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.

\*Réalisation proprement dite :

- ✓ On a appliqué les électrodes d'enregistrement sur les régions concernées.
- ✓ Effectuer les réglages de l'électrocardiographe : calibrage (1cm/mV), vitesse de déroulement du papier (25 mm/s).
- ✓ Demander au patient de ne plus bouger et de respirer superficiellement.
- ✓ Enregistrer.
- ✓ Noter sur l'électrocardiogramme : le nom et prénom du patient, sa date de naissance, la date et l'heure de l'enregistrement.

\*Risques et complications :

- Stress du patient : bien le rassurer, examen pouvant être impressionnant mais non douloureux.
- Tracé parasité : vérifier les branchements et recommencer.

*\* électrodes en positions standards (normes internationales) :*

- Placer les électrodes :
  - dérivations standards : recueillies grâce aux électrodes posées sur les quatre membres selon le code couleur :
    - **rouge** : bras ou épaule droit.
    - **noir** : jambe ou aine droit
    - **jaune** : bras ou épaule gauche.
    - **vert** : jambe ou aine gauche.
  - dérivations précordiales : recueillies grâce aux électrodes posées sur le thorax selon une position précise :
    - **V1** (rouge) : 4e espace intercostal droit, au bord du sternum.
    - **V2** (jaune) : 4e espace intercostal gauche, au bord du sternum.
    - **V3** (vert): entre V2 et V4.
    - **V4** (brun) : 5e espace intercostal gauche, sur la ligne médioclaviculaire.

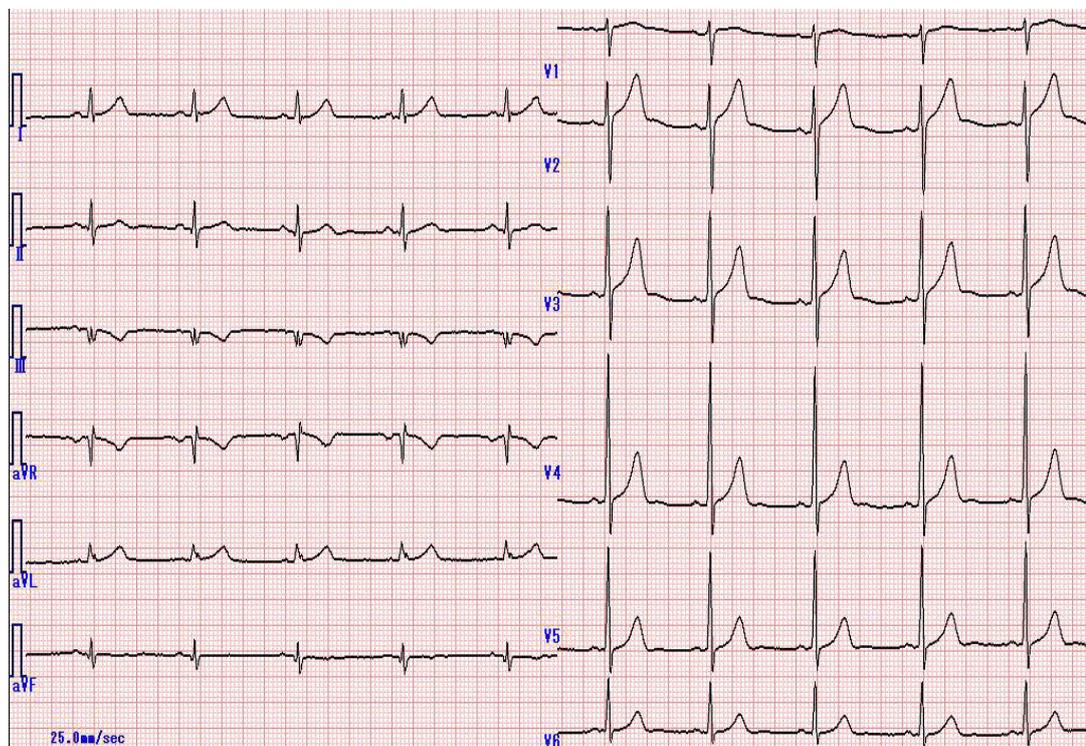


Pour chaque patient inclus dans l'étude on a réalisé 2 enregistrements 1 avant le début d u traitement et 1 après 3 semaines de traitement.

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

Selon Dr QuadiriTimour (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 œuvres la médaille vermeille de l'Académie nationale de médecine), dans son livre pharmacovigilance cardiovasculaire, 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.

- Les ECG sont réalisés entre 9h et 30min et 12 :00h du matin.
- Les patients prenaient les médicaments le matin entre 8h et 9h.
- L'ECG est inscrit sur du papier millimétré, Vitesse de défilement = 50 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



*Figure 08: exemple d'un tracé ECG ou les 12 dériviatiions apparaissent*

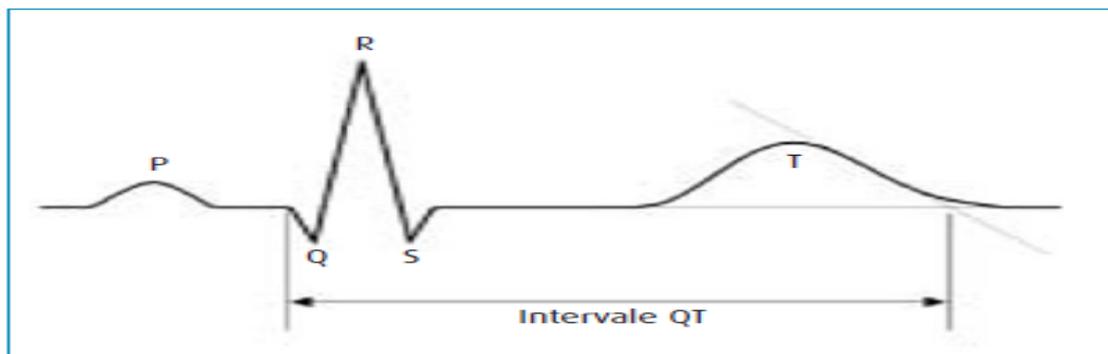
**I-5. 3. Mesure de la durée de l'intervalle QT :**

Dans cette étude les intervalles QT sont calculés par les internes en pharmacie avec l'aide d'un cardiologue, en suivant la méthode décrite ci-dessous :

**I-5-3-a/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 électro cardiographique 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 :

$QTc \text{ (corrigé)} = QTm/\sqrt{RR}$	<b>et <math>RR = 60/\text{Fréquence cardiaque}</math></b>
---	---



**Figure 09 :** schéma illustrant la technique de mesure de l'intervalle QT.

**Remarque :** On a utilisé une machines à ECG automatique calculent le QT et le QTc, mais au vu des variations de la morphologie de l'onde T, il est préférable de le calculer manuellement, en utilisant la formule de Bazett.

**I-5-3-b/ l'interprétation de l'intervalle QT :**

Pour interpréter un QT, il faut donc le comparer aux valeurs observées à une fréquence cardiaque similaire. Pour cela, on peut [78] :

- ❖ comparer la durée de la dépolarisation-repolarisation d'un individu à deux instants donnés (en général avant et après administration des neuroleptiques).

- ❖ un allongement de QTc supérieure ou égale à 30ms par rapport au QTc de base d'un même patient avant traitement serait un bon indicateur de risque de la cardiotoxicité des anti- psychotique et un allongement de plus de 60 ms serait un bon indicateur de risque d'arythmie selon les base d'électrocardiographie " Basic Electrocardiography normal and abnormal ECG patterns "[79]

#### **I-6. Traitement statistique des données:**

L'analyse statistique des données a été réalisée par un médecin épidémiologiste par le logiciel SPSS version 17. Les résultats ont été exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives, l'exploitation des données a été faite selon des critères de jugement des variables de l'intervalle QT. L'étude a été réalisée pour un échantillon apparié, un test de khi-deux de Mc Nemer a été utilisé pour les effectifs avant et après prise des médicaments antipsychotiques, et un test T de Student pour la comparaison des moyennes de différentes variables.

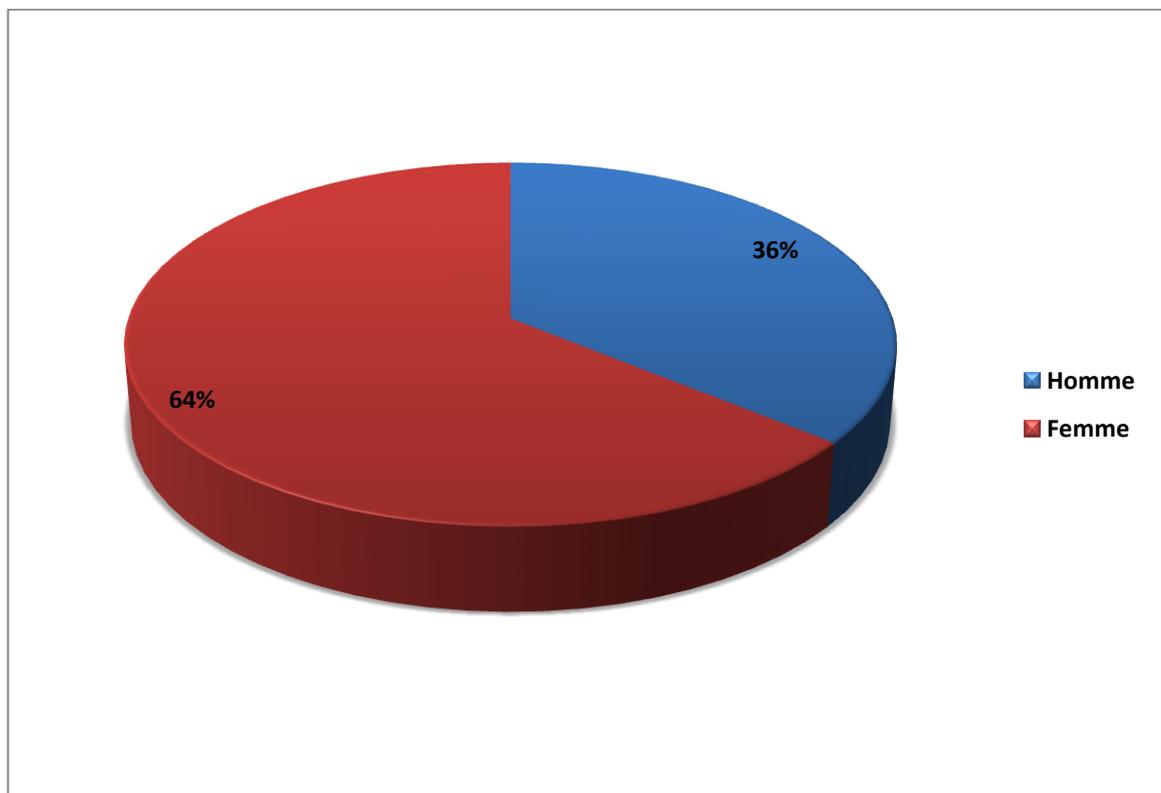
## II-Résultats :

86 patients psychotiques ont été recrutés dans l'étude, 25 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) , 20 à cause du changement de traitement pendant les 3 semaines, 13 à cause d'une mauvaise estimation de l'arrêt thérapeutique( ils ont arrêté le traitement pendant une période de moins de 2 mois).

Au résultat, seul 28 patients ont été inclus dans notre étude.

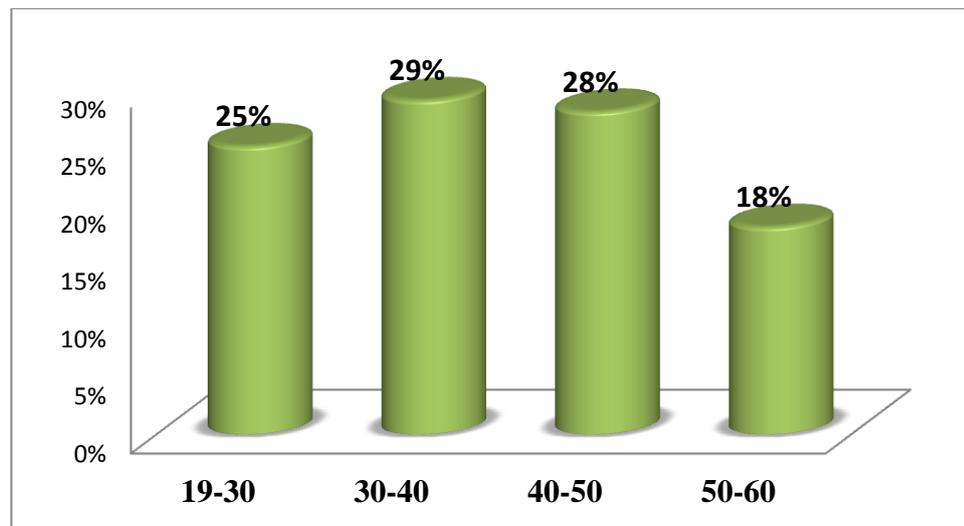
### II-1-Caractéristiques Sociodémographiques :

#### II-1.1-Selon Le Sexe :

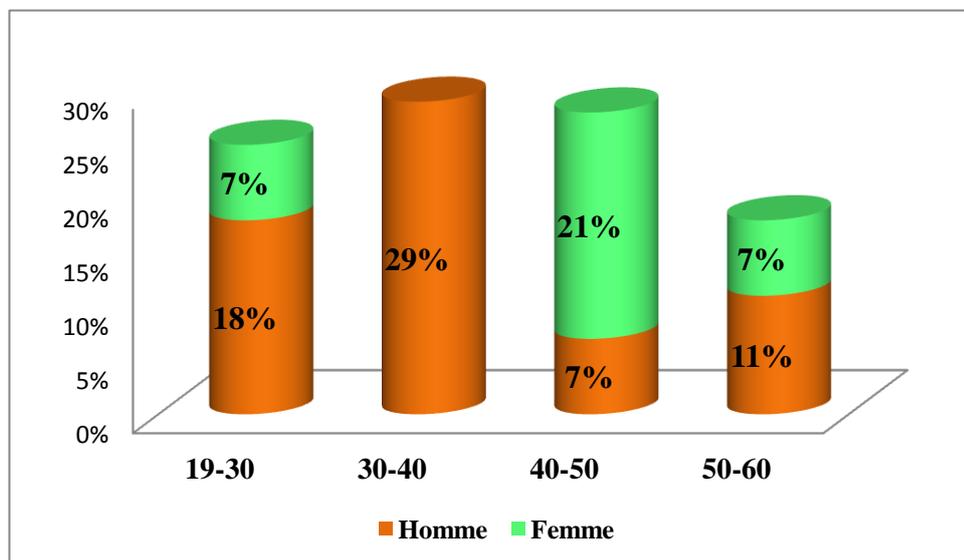


**Figure 10:** répartition des patients selon le sexe.

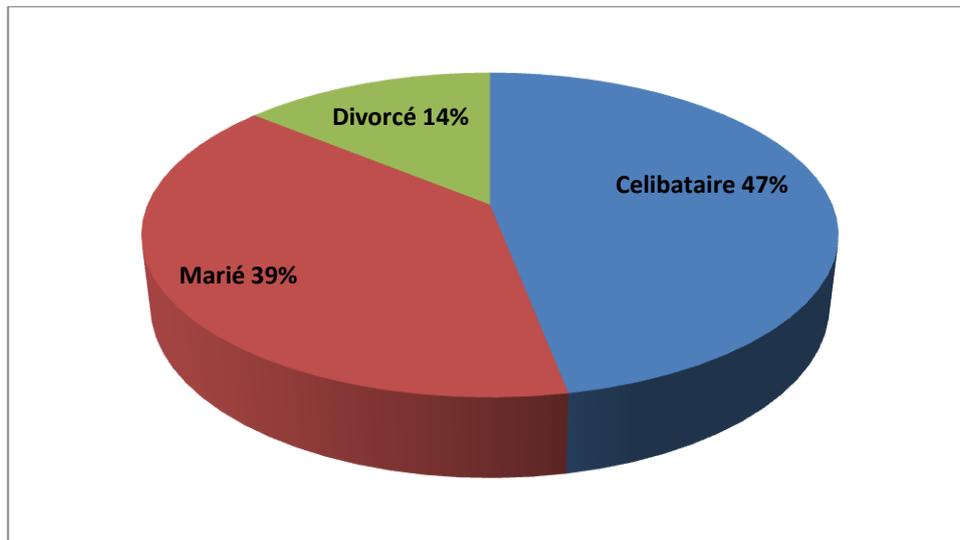
On note une nette prédominance du sexe masculin ( $Sex-ratio=1,2$ )

**II-1-2- Selon L'âge :****Figure 11:** répartition des patients selon la tranche d'âge.

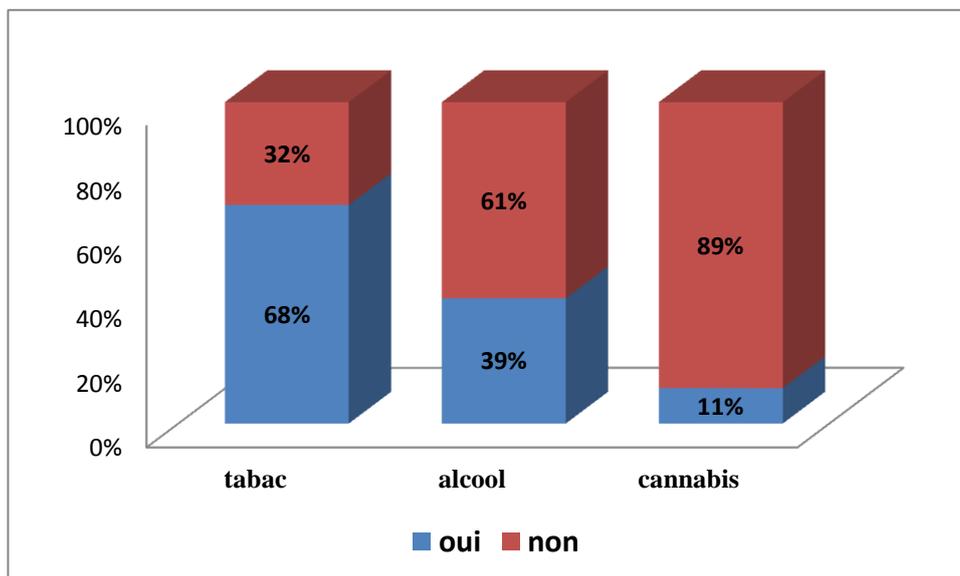
L'âge moyen de notre population est de  $37,68 \pm 2,94$  ans avec la tranche d'âge prédominante 30-40 ans (29%).

**II-1-3-Selon Le Sexe et La Tranche D'âge :****Figure 12 :** répartition de la population en fonction du sexe et des tranches d'âge.

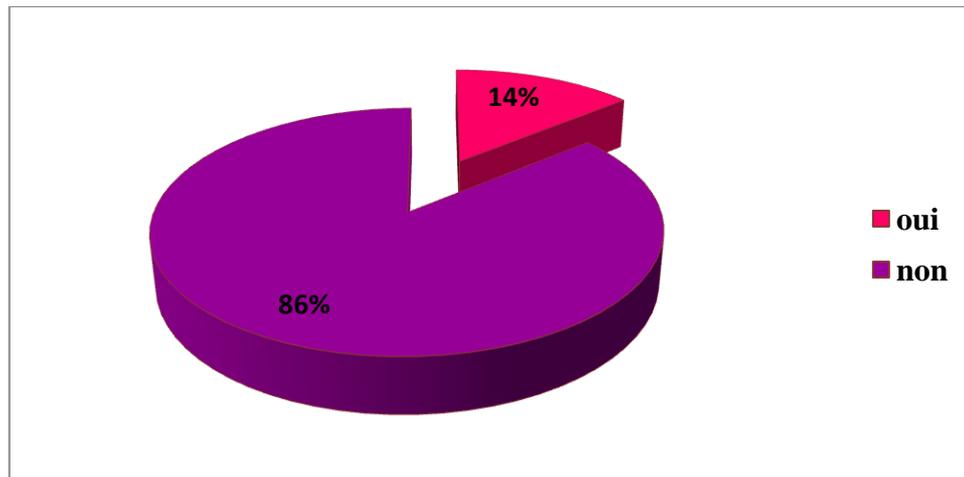
La tranche d'âge 30-40ans est prédominante chez les hommes alors celle de 40-50ans est prédominante chez les femmes.

**II-1-4-Selon L'état Marital :****Figure 13 :** répartition des patients selon l'état marital.

Les célibataires sont majoritaires dans notre étude soit 47% (n=13 patients), 39% (n=11 patients) sont mariés, et 14% sont divorcés (n=4 patients).

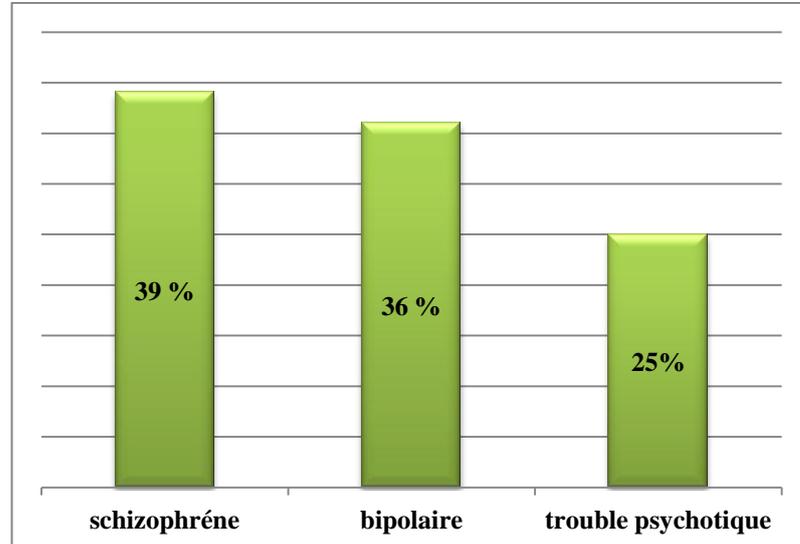
**II-1-5-Habitudes Toxiques De La Population :****Figure 14 :** répartition des patients selon les habitudes toxiques.

68 % des patients utilisent du tabac, 11% des patients consomment du cannabis, 39% des patients présentent une addiction à l'alcool.

*II-1-6-selon la profession :*

**Figure 15 :** répartition des patients selon la profession.

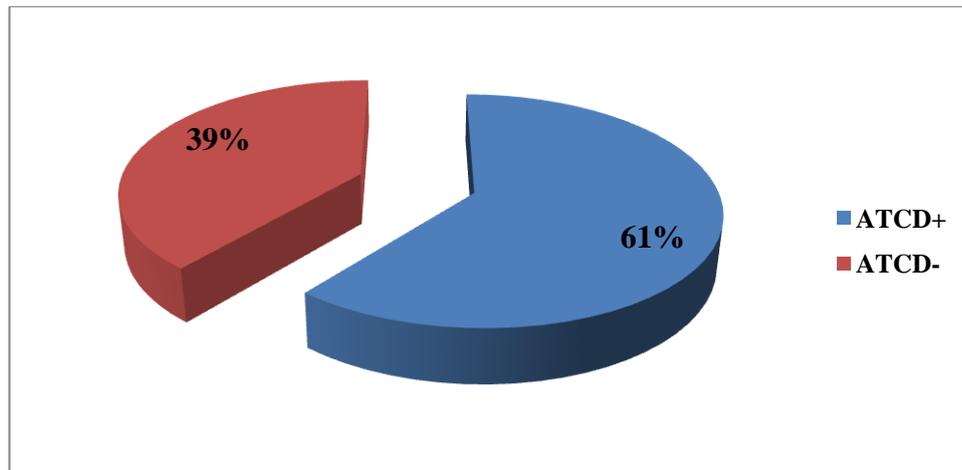
À cause de leurs maladies psychotiques 86% des patients sont sans profession.

*II-2- Caractéristiques Cliniques Et Thérapeutiques De La Population D'étude :**II-2-1-Selon Le Diagnostic:*

**Figure 16 :** Répartition des patients selon le diagnostic.

39 % (n=11) des patients inclus dans notre étude sont des schizophrènes ; 36% (n=10) sont des bipolaires et 25% (n=7) sont des psychotiques non diagnostiqué.

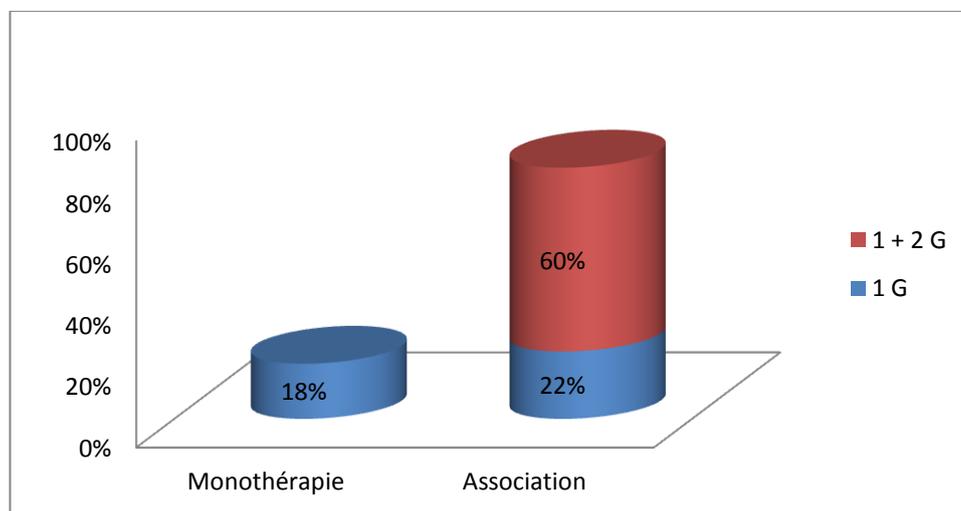
### II-2-2-Selon Les Antécédents De Prise D'antipsychotiques :



**Figure 17 :** Répartition des patients selon les antécédents personnel (ATCD) de prise des antipsychotiques.

39,30% des patients n'avaient pas des ATCD de prise des antipsychotiques (nouveaux cas), et 60,70% (n=17) des patients avaient des ATCD personnel de prise des antipsychotiques et étaient en arrêt thérapeutique de plus de 2 mois.

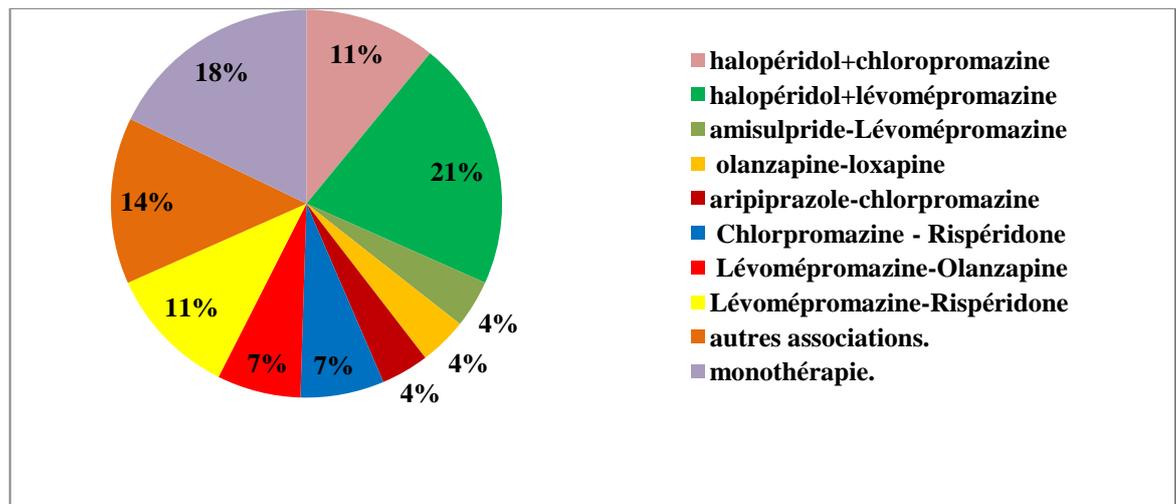
### II-2-3- Selon Le Type De Traitement Reçu :



**Figure 18 :** répartition des patients selon le type de traitement reçu.

60% (n=17) des patients sont soumis à une association d'un antipsychotique de première génération avec un autre de deuxième génération, 22% (n=6) sont soumis à une association de deux antipsychotiques de première génération et 18% (n=5) sont soumis à une monothérapie.

### II-2-4-Selon L'association D'antipsychotiques :

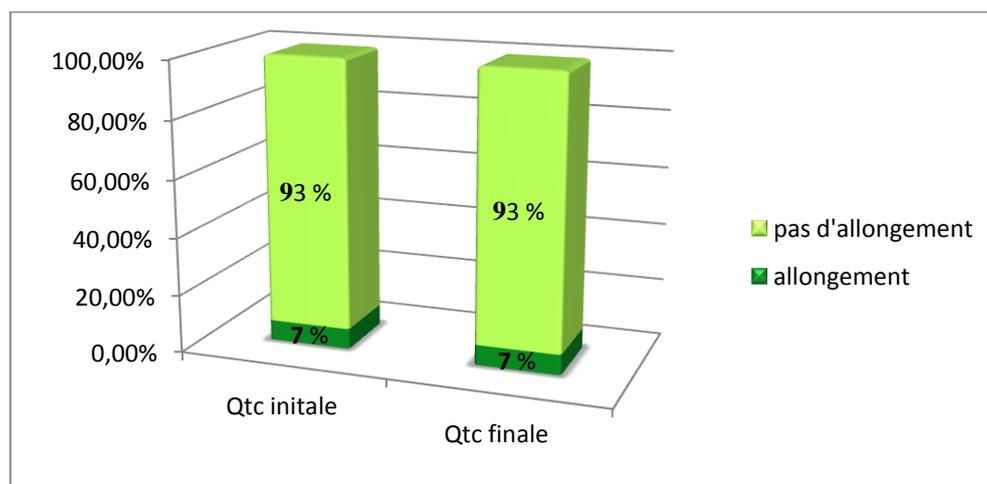


**Figure19:** Répartition des patients selon l'association d'antipsychotiques prises.

On note une utilisation majoritaire des associations halopéridol- lévomépromazine 21% ;Lévomépromazine-risperidone et halopéridol- chlorpromazine 11% ; chlorpromazine-risperidone et lévomépromazine-olanzapine 7% ; amisulpride-Lévomépromazine et olanzapine-loxapine, et aripiprazole-chlorpromazine 4% ; 18% monothérapie et 14% autres associations.

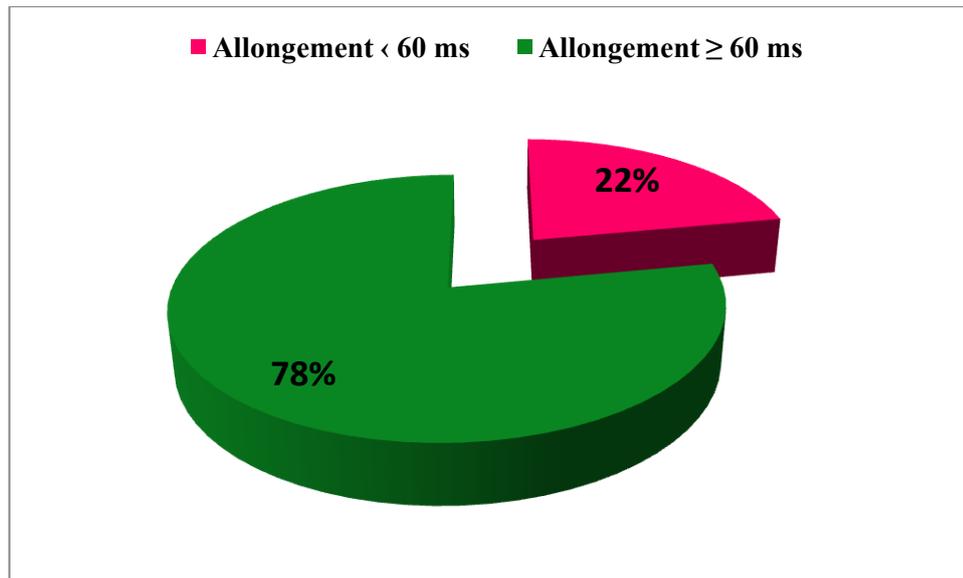
### II -3- Aspect QTc De La Population De L'étude :

#### II-3-1-Selon Le QTc Initial et le QTc finale :

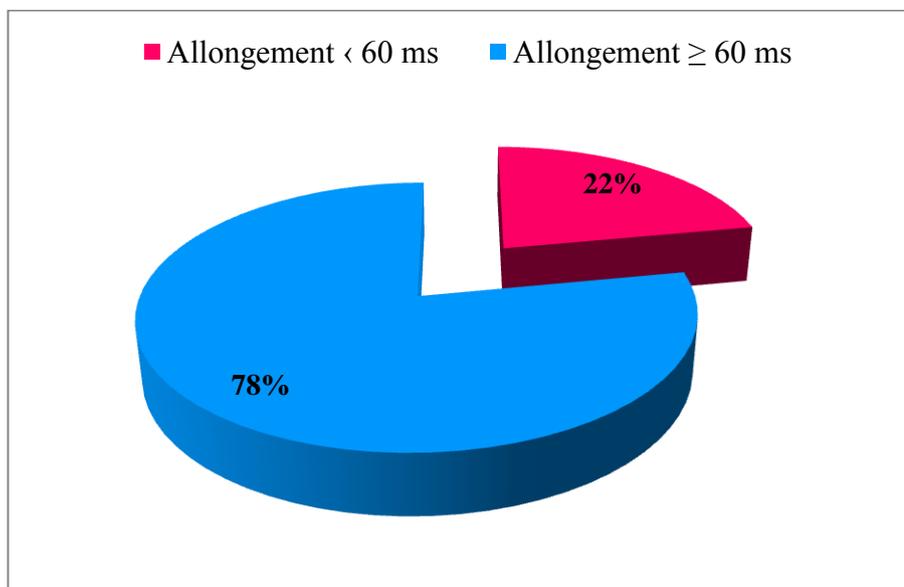


**Figure 20 :** Répartition des patients selon l'état initial et l'état finale du QTc

7% des patients présentent un allongement de QTc Initial et finale .les autres 93% ont un QTc Initial et finale normal.

**II-3-2-L'allongement de QTc par  $\geq 30$ ms après le traitement:****Figure21:** Répartition des patients selon L'allongement de QTc  $\geq 30$ ms après le traitement

61% des patients présentent un allongement de QTc supérieure ou égale à 30ms ; et 39 % ont un QTc inférieure a 30ms.

**II-3-3-L'allongement de QTc par  $\geq 60$ ms après le traitement:****Figure22 :** Répartition des patients selon L'allongement de QTc $\geq 60$ ms après le traitement.

22% des patients présentent un allongement de QTc supérieure ou égale à 60ms ; et 78 % ont un QTc inférieure a 60ms.

II-3-4-L'allongement Du QTc  $\geq 30$ ms après le traitement Selon L'âge Et Le Sexe :Tablau07: répartition des allongements  $\geq 30$  après traitement en fonction de l'âge et du sexe.

Age	L'allongement de QTc < 30				L'allongement de QTc $\geq 30$			
	homme		femme		homme		femme	
	n	%	n	%	n	%	n	%
19-30	3	10,71%	1	3,57%	3	10,71%	1	3,57%
30-40	2	7,14%	1	3,57%	5	17,86%	1	3,57%
40-50	1	3,57%	1	3,57%	1	3,57%	3	10,71%
50-60	0	0	2	7,14%	3	10,71%	0	0
<b>totale</b>	6	21,42%	5	17,85%	12	42,85%	5	17,85%
	28(100%)							

L'allongement de QTc (par 30ms ou plus) est prédominant dans les tranches d'âge : 30-40 ans (17,86%) chez l'homme et 40-50 ans (10,71%) chez la femme.

Et on note également une allongement de QTc (par 30ms ou plus) prédominance du sexe masculin (42,85%) par rapport le sexe féminin (17,85%).

II-3-5-L'allongement Du QTc  $\geq 60$ ms après le traitement Selon L'âge Et Le Sexe :Tablau08: répartition des allongements  $\geq 60$  après traitement en fonction de l'âge et du sexe.

Age	L'allongement de QTc < 60				L'allongement de QTc $\geq 60$			
	homme		femme		homme		femme	
	n	%	n	%	n	%	n	%
19-30	5	17,86%	1	3,57%	0	0	1	3,57%
30-40	8	21,43%	1	3,57%	3	10,71%	0	0
40-50	1	3,57%	3	10,71%	0	0	2	7,14%
50-60	1	3,57%	2	7,14%	0	0	0	0
<b>totale</b>	15	46,43%	7	24,99%	3	10,71%	3	10,70%
	28(100%)							

L'allongement de QTc (par 60ms ou plus) est prédominant dans les tranches d'âge : 30-40 ans (10,71%) chez l'homme et 40-50 ans (7,14%) chez la femme.

On remarque qu'il n'y a pas une différence significative entre le sexe féminin et le sexe masculins.

#### II-4- Caractéristiques Quantitatives De La Population D'étude :

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

	N	moy	var	min	max	médiane	mode	25	75
<b>Age</b>	28	37,68	120,97	19	58	38	41	30	48
<b>QTc i</b>		324,31	450	235,70	482,42	335	320	320	350
<b>QTc f</b>		363,77	2641,72	277,35	505,96	351,50	339	336	393,9
<b>Diff</b>		39,46	948,48	1,44	108,08	35	3	12	52

N : nombre total ; var : variance; moy : moyenne ; min : minimum ; max : maximum.

L'âge moyen de notre population est de  $37,68 \pm 2,94$  ans, 50% de la population ont un âge supérieur à 38 ans, le mode est 41 ans, l'âge minimal rencontré dans la population est de 19 ans tandis que le maximal est de 58 ans.

Le QTc initial moyen des patients inclus dans l'étude est de  $324,31 \pm 10,21$  ms, 50% des patients ont un QTc initial supérieur à 335 ms, le mode est de 320 ms, le QTc initial minimal est de 235,70ms tandis que le maximal est de 482,42ms.

Le QTc final moyen des patients est de  $363,77 \pm 9,73$ ms, 50% des patients ont un QTc final supérieur à 351,50ms, le mode est de 339ms, le QTc final minimal est de 277,35ms tandis que le maximal est de 505,96 ms.

L'allongement (différence entre le QTc final et initial) moyen est de  $39,46 \pm 5,80$ ms, 50% des patients ont un allongement supérieur à 35ms, le mode est 3,00ms, l'allongement minimal est de 1,44ms tandis que le maximal est de 108,08ms.

**II-5-Description Des Résultats De L'étude :****II-5-1 Description Des Résultats Qualitatifs :****Tableau 10 :** Description des résultats qualitatifs :

	Allongement du QT cf <sub>final</sub> ≥ 30	Allongement du QTc final ≥ 60	moyenne	Khi <sup>2</sup>	p
OUI	17 (60,7%)	6 (21,4%)	0,61		
NON	11 (39,3%)	22 (78,6%)	0,21	(S)	0.000
Total	28				

Khi<sup>2</sup> : khi- deux ; P : précision ; S : significatif.

L'analyse 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> est significatif ; p=0,000)

On note que l'allongement du QTc dans nos résultats soit :

60,70% des patients ont présenté un Allongement du QT cf<sub>final</sub> ≥ 30.

21,4% des patients ont présenté un Allongement du QTc final ≥ 60.

**II-5-2-Etude de la relation entre l'allongement des QTinitial et QTfinal :****Tableau 11 :** Relation entre les moyennes d'allongement des QT

	N	Moyenne (ms)	E-T.	IC à 95%		T	P
				inf	sup		
QTc initial	28	324,31	58,08	-	-	6,793	0.000
QTc final	28	363,77	51,46	-	-		
diff QTc	28	39,46	39,46	51,381	27,541		

N : nombre total ; T : test de student, E-T : écart-type,  
p : précision ; IC : intervalle de confiance

L'analyse nous montre une différence statistique significative des moyennes des QTc avant et après prise du traitement (T=6,793 ; p<0,05).

**Tableau 12:** Relation entre l'allongement des QT et les ATCD

		allongement $\geq$ 30		total	Khi <sup>2</sup>	P	RR	IC à 95%	
		NON	OUI					Inf	sup
ATCD personnels	NON	2	9	11	(NS)	0.000	2,912	0,769	11,024
	OUI	9	8	17		0.16	0,575	0,323	1,023
	total	11	17	28					

Khi<sup>2</sup> : khi- deux ; P : précision ; RR : risque relatif ; IC à 95% : intervalle de confiance à 95% ; ATCD : antécédents ; NS : non significatif.

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

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

		allongement $\geq$ 30		Total	Khi <sup>2</sup>	p	RR	I C à 95%	
		NON	OUI					inf	sup
Sexe	Féminin	5	5	10	(NS)	0,03	0,667	0,271	1,641
	masculin	6	12	18		0.000	1,333	0,662	2,687
	Total	11	17	28					
Tabac	NON	4	5	9	(NS)	0.000	1,206	0,472	3,083
	OUI	7	12	17		0.001	0,880	0,447	1,732
	Total	11	17	28					
Alcool	NON	5	12	17	(NS)	0.000	0,539	0,216	1,343
	OUI	6	5	11		0.008	1,553	0,759	3,179
	Total	11	15	28					
Canabis	NON	10	15	25	(NS)	0.012	1,132	0,226	6,379
	OUI	1	2	3		0.000	0,647	0,380	2,131
	Total	11	17	28					

Khi<sup>2</sup> : khi- deux ; P : précision ; RR : risque relatif ; IC à 95% : intervalle de confiance à 95% ; NS : non significatif

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

**Tableau 14:** Relation entre les allongements et les variables thérapeutiques :

		allong $\geq$ 30ms		total	Khi <sup>2</sup>	p	RR	IC à 95%	
		NON	OUI					inf	sup
Anti psychotique		11	17	28	15,7 (S)	0.000	6,45	2,9	17,03
Haloperidol+ Lévomépromazine	NON	10	12	22	4,52 (S)	0,002	3,88	21,1	21,13
	OUI	1	5	6					
	Total	11	17	28					
halopéridol+chlor opromazine	NON	11	14	25	3,96 (S)	0,003	-	-	-
	OUI	0	3	3					
	Total	11	17	28					
Lévomépromazine +Olanzapine	NON	10	16	26	(NS)	0.500	-	-	-
	OUI	1	1	2					
	Total	11	17	28					
loxapine+ Olanzapine	NON	10	17	27	(NS)	0,400	-	-	-
	OUI	1	0	1					
	Total	11	17	28					
Lévomépromazine +Risperidone	NON	10	15	25	4,52 (S)	0.002	-	-	-
	OUI	1	2	3					
	Total	11	17	28					
Chlorpromazine + Risperidone	NON	10	16	26	(NS)	0.500	-	-	-
	OUI	1	1	2					
	Total	11	17	28					
Autres associations d'antipsychotiques.	NON	10	14	24	(S)	0.031	-	-	-
	OUI	1	3	4					
	Total	11	17	28					

Khi<sup>2</sup> : khi- deux ; P : précision ; RR : risque relatif ; IC : intervalle de confiance ;  
S : significatif ; NS : non significatif.

L'analyse nous montre qu'il existe une relation statistique significative entre  
l'allongement de l'intervalle QTc et la prise d'antipsychotiques (Khi 2= 15,7 (S), p=0,000)

et plus particulièrement une relation avec l'association Haloperidol –Lévomépromazine ( $\chi^2=4,52$  (S),  $p=0,002$ ). Cette relation est également significative sur le plan épidémiologique, effectivement ces deux variables sont des facteurs de risque.

L'analyse nous montre aussi une relation statistique significative entre l'allongement de l'intervalle QTc et la prise d'autres association d'antipsychotiques : Haloperidol+ Chlorpromazine ; Lévomépromazine+ Risperidone.

Cette même analyse montre qu'il n'existe pas de relation entre l'allongement de l'intervalle QTc et les associations : Chlorpromazine + Risperidone, Lévomépromazine+Olanzapine; loxapine+Olanzapine ce soit sur le plan statistique ou épidémiologique.

**III. 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. Elle a été réalisée au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, ou 28 cas ont inclus dans cette étude.

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 ( $\chi^2= 15,7(S), p=0,000$ ) ( $RR=6,45, IC \text{ à } 95\% =2,88 -17,03$ ) ce qui rejoint les données de la littérature.

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

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.

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 pointes chez ces mêmes patients exempts de pathologies cardiaques. 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 laquelle une prévention est possible. [79]

Reilly JG et al .2000 [7] qui ont 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 ont trouvé une relation significative, ils ont 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.

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. La prévalence du syndrome du QT long, est peu connue.

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.

Enfin, 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, les antiparkinsoniens et les benzodiazépines ne prolongent pas l'intervalle QT. [76]

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 ( $khi^2=4,52(S)$  ;  $p=0,002$ ). ( $RR= 3,9$  ;  $IC=2,11-21,13$ ), ce qui rejoint la littérature et les recommandations de l'haute autorité de la santé HAS (France).

L'analyse nous montre aussi une relation statistique significative entre l'allongement de l'intervalle QTc et la prise d'autres association d'antipsychotiques : Haloperidol+ Chlorpromazine (des recommandations de l'AFSSAPS la considère comme étant potentiellement cardiotoxique [68]) et Lévomépromazine+ Rispéridone.

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

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. [68, 80,81] et

comme notre échantillon est composé majoritairement d'adultes jeunes ( $37,68 \pm 3$  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, 76,81]. 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 le QTc initial allongés et celles des QTc final allongés ( $T=6,793$  ;  $p<0,05$ ) 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. [41, 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. [75] Ainsi dans l'étude de Reilly et al. en 2000[80], 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 [69], 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 [76], 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. [43]

La proportion des QTc finaux allongés dans notre étude est de 7,10%, elle est dans l'intervalle 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, [80] 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.

Les patients qui ont un intervalle QTc allongé initialement (à l'admission) 7,10% (n=2) peuvent être porteurs d'un syndrome du QT long congénital ou des patients agités et éventuellement en hypokaliémie non détectée dans notre étude qui peut être source de biais.

61% des patients dans notre étude présentent un allongement de QTc supérieure ou égale à 30ms par rapport au QTc de base d'un même patient avant traitement serait un bon indicateur de risque de la cardiotoxicité des anti- psychotique selon les base d'électrocardiographie " Basic Electrocardiography normal and abnormal ECG patterns "[79]

Et 22% des patients présentent 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. [69,79] mais on n'a pas mis en évidence ce lien car on n'a pas pu suivre les patients jusqu'à l'apparition de torsades de pointes à cause de la durée courte de notre étude.

39% 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 60% (n=17) prenaient une association d'un antipsychotique de première génération avec un autre de la seconde génération et que 22%(n=6) 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 Risperidone vient en première position pour réduire les signes psychotiques.

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. [69]

Cette étude a permis également de comparer différentes associations incluant des antipsychotiques variés (de première génération : Halopéridol, Chlorpromazine, Lévomépromazine, et de seconde génération : Olanzapine, Risperidone, 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 al. 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 mesures 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. [76,81]

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 65% des patients ont été non inclus, on a pu recueillir 28 patients avec 56 ECG au total. Les principales causes de non inclusion étaient :

- Une mauvaise observance thérapeutique.
- Un nombre de trente perdus de vue.
- Un changement thérapeutique important avant la date de l'ECG de contrôle.
- Mauvaise estimation de la durée de l'arrêt thérapeutique (<2mois) constituant ainsi un biais d'information (biais de mensonge ou de mémoire), ce qui reflète notre souci à respecter le protocole.

Les patients ont été également informés de tout acte et ont donné leur accord donc on a respecté le côté éthique de l'étude.

Plusieurs études ont mis en évidence la relation dose dépendante des antipsychotiques sur l'allongement de l'intervalle QT. [80,76] ce qui n'a pas été réalisé dans notre étude car des changements de posologie se faisaient en fonction de l'évolution clinique de nos patients.

Il aurait été souhaitable d'avoir un échantillon constitué exclusivement de patients n'ayant jamais pris d'antipsychotiques. La durée de cette étude ne le permettait pas, on a inclus des patients ayant des antécédents de prise d'antipsychotiques mais en arrêt thérapeutique de deux mois ou plus.

Ce délai a été choisi selon des caractéristiques pharmacocinétiques, les molécules utilisées sont totalement éliminées au bout de sept fois la demi-vie plasmatique qui est généralement de 10 à 20 heures [36]. Soixante jours sont donc suffisants pour éliminer la totalité de ces molécules. En plus la durée moyenne d'arrêt thérapeutique des patients inclus était de  $19 \pm 13$  mois donc la durée choisie de deux mois est supposée être suffisante.

Malgré la petite taille de l'échantillon étudié, les résultats trouvés sont cohérents avec les connaissances publiées sur le syndrome de QT long d'origine médicamenteux.

Cette étude a surtout permis de reconnaître certains effets d'une polymédication par les antipsychotiques dans la pratique quotidienne chez les patients psychotiques, elle a aussi permis de connaître la gravité du risque en rapport avec un QT long dans la pratique du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, ce qui est indispensable afin d'adapter les traitements et d'exercer une surveillance.

## Conclusion

---

### Conclusion :

Le thème de la cardiotoxicité par les antipsychotiques a été étudié dans le service de psychiatrie du CHU de Tlemcen par des internes en pharmacie, où les psychiatres prescrivent souvent des associations d'antipsychotiques. Notre étude permet de renforcer et de confirmer leur résultat.

L'objectif de cette étude était d'établir une relation entre la prise d'antipsychotiques et l'allongement de l'intervalle QT au bout de trois semaines de traitement, après six mois de travail nos résultats sont venus pour confirmer l'existence de cette relation, et on a estimé que notre objectif a été atteint, en plus, on a trouvé que l'association Halopéridol – Lévomépromazine qui a le risque d'allongement de l'intervalle QT le plus élevé dans notre échantillon.

Ces interactions médicamenteuses d'une part pharmacodynamiques, étant donné l'utilisation d'une poly pharmacie prolongeant l'intervalle QT, et d'autre part pharmacocinétiques, compte tenu de l'inhibition du métabolisme de ces médicaments, en auraient été responsables.

En règle générale, il importe d'évaluer le risque d'allongement de l'intervalle QT chez un patient avant d'entreprendre un traitement médicamenteux et de corriger les facteurs de risque modifiables. Un ECG de base pourrait être effectué avant l'administration des médicaments. Il revient à l'équipe traitante de juger de la fréquence des suivis de ces patients : un patient plus à risque devrait être suivi régulièrement, au moins jusqu'à l'atteinte des concentrations plasmatiques cibles et lors de l'ajustement des doses. Ainsi, la plus petite dose efficace de médicament devrait être utilisée, et les cliniciens doivent faire en sorte de réduire les interactions médicamenteuses chez leurs patients.

## ANNEXE 01 : Fiche d'enquête

### *Données sociodémographiques:*

- Nom.....
- Prénom.....
- Age .....
- Sexe .....
- Adresse .....
- Etat marital .....

### *Données socio comportementales :*

- Habitudes toxiques.....
- La profession.....

### **4-3-b/ Corps du questionnaire :**

#### *Antécédents :*

- Antécédents médicamenteux .....
- Antécédents cardiovasculaires personnels.....
- Antécédents cardiovasculaires familiaux.....

#### *Données cliniques :*

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

#### *Donnée para cliniques :*

- Date du 1<sup>er</sup> ECG .....
- Valeur du QTc initial.....
- Date de l'ECG de contrôle .....
- Valeur du QTc final.....
- Bilan d'entrée .....

## **ANNEXE 02 : Médicaments allongeant le QT.**

### **1-médicaments cardiovasculaires:**

#### **I-1 -A ntiarythmiques de classe I:**

##### **Contre—indiqués :**

- Quinidine (cardioquine® , longacor® ,quinidurale(k, sérécór®)
- Disopyramide (Rythmodan®, Isorythm®)

##### **Déconseillés:**

- Cibenzoline (Cipralan®, Exacor(W)
- Propafénone(Rythmol®)
- Flécainide (Flécaine®).
- Aprindine (Fiboran®).

#### **I-2 -A ntiarythmiques de classes III:**

##### **Contre -indiqués:**

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

#### **I-3-Inhibiteurs calciques:**

##### **Contre —indiqué:**

- Bépridil (Cordium(k),

#### **I-4-Diurétiques:**

##### **Contre-indiqués:**

- Tous les diurétiques hypokaliémiants.

#### **1-5-Vasodilateurs cérébraux:**

### **Contre —indiqués:**

- Les dérivés de la Vincamine (Vinca®, Voncafor®, Rhéobral®, Vincarutine(R)).

## **II. Psychotropes:**

### **Contre-indiqués:**

#### **II-1 -Neuroleptiques.**

- chlorpromazine (Largactil®), Dropéridol (Droleptan®), Halopéridol (Haidol®), sultopride (Barnétil(&), Thioridazine(Melleril(&), Pimozide(Orap®), Rispéridone (Risperdal®).

#### **II-2-Antidépresseurs:**

- Imipramine (Tofranil®), Désipramine (Perlofran(W), Amitriptyline(Laroxyl®), Elavil®), Doxépine (Quitaxon), Maprotiline(Ludiomil),Fluoxétine(Prozac).

### **Déconseillés**

- Tous les médicaments de la famille des phénothiazines, des butyrophénones, des benzamides, des imipraminiques, le lithium.

## **III.Anti-Infectueux**

### **Contre —indiqués:**

- Erythromycine (Erythrocin®, Abboticine®, Propiocrine®, Eiy(w).
- Clarythromycine (Zeclar®, Naxy(W).
- Spiramycine (Rvamycine®, Rodogyl(W).
- Amphotéricine B (Fungizone(k, Amphocycline(l).

- Triméthoprimesulfaméthoxazole). ®®
- Amantadine (Mantadix®).
- Pentamidine (Pentacarinal(k).
- Sparfioxacine (Zagam(W).
- Chloroquine (Nivaquine(W), Halofantrine (Halfan(W).
- Azolés: Kétoconazole( Nizoral(k), Miconazole (Daktarin(k), Itraconazole (sporanox®).

#### **Déconseillés:**

Les médicaments de la classe des macrolides et les autres antipaludéens:

Quinine (Quinimax(k, Quinoforme®) ,Méfloquine (Lariam®), Amodiaquine (Flavoquine(W).

#### **IV.Anti-Allergiques:**

##### **Déconseillés**

- Les antihistaminiques anticholinergiques: Hydroxyzine (Atarax®, Cyproheptadine®,Périactine(W), Prométhazine (Phénergan(k), Dexchlorphéniramine (Polaramine®), Alimémazine (Théraléne®), Carboxinamine (Allergafond(W), Buclizine (Aphilan(W),Méquitazine (Primalan(k).
- Les autres antihistaminiques Hi non anticholinergiques: cétirizine (Zyrtec®,Virlix(W), Loratadine(Clarityne®), Oxatimide (Tinset(W).
- Les produits classés dans les décongestionnants qui contiennent des antihistaminiques.
- Attention aux associations entre les antihistaminiques et les dérivés azolés.

#### **V. Autres classes Thérapeutiques:**

##### **Contre-indiqués:**

- Doxorubicine (Adriblastine®).

- Cisapride (Prépulsid®).
- Antimitotique : Tamoxifène (Nolvadex®, Kessar(W)).

**Déconseillés:**

Sildénafil (Viégra®), Les laxatifs irritants, notamment en association avec les dérivés azolés le dompéridone (Motilium®).

# *Introduction*

*Revue*  
*Bibliographique*

*Présentation De*  
*L'étude*

*Conclusion*

# *Bibliographie*

# *Annexes*

## Bibliographiques

1. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;**60**:553–64.
2. Thibaut F, Petit M, Golzan G, Olié JP. Schizophrénie. In: *Décider pour traiter*. Paris: éditions Rand; 2001. p. 493–504.
3. Delay J, Deniker P. Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. In: *Psychotropic drugs*. Amsterdam: Elsevier; 1957. p. 485–501.
4. Bobon J, Pinchard A, Collard J, Bobon DP. Clinical classification of neuroleptics, with special reference to their antimanic, antiautistic, and ataraxic properties. *Compr Psychiatry* 1972;**13**:123–31.
5. Petit M, Colonna L. Critères de choix d'un neuroleptique. In: *Entretiens de Bichat, Thérapeutique*. Paris: Expansion Scientifique Française; 1978. p. 3068.
6. Remington G, Bezchlibnyk-Butler SZ. Management of acute antipsychotic-induced extra pyramidal symptoms. *CNS Drugs* 1996;**5**(suppl1):1–35.
7. Petit M, Lepine JP, Lesieur P. Chronologie des effets extra-pyramidaux des neuroleptiques et système dopaminergique nigro-striatal. *Encephale* 1979;**5**:297–316.
8. Davis JM. Dose equivalence of the antipsychotic drugs.
9. J Costentin J, Petit M, Dollfus S. *Les neuroleptiques : de la neurobiologie des transmissions dopaminergiques à la thérapeutique*. Paris: Ellipses édition; 1987 307p.
10. Roques B. Données sur la structure et l'activité des principales classes d'antipsychotiques. In: Olié JP, Daléry J, Azorin JM, editors. *Médicaments antipsychotiques : évolution ou révolution?* Paris: Acanthe édition; 2001. p. 123– 35.
11. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;**156**:286–93.
12. Senon JL, Sechter D, Richard D. *Thérapeutique psychiatrique*. Paris: Hermann; 1995.
13. Carlsson A, Lindqvist A. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1963;**20**:140–4.
14. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; **45**:789–96.
15. Seeman P, Lee T, Cha-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976; **261**:717–9.

16. Connell P. *Amphetamine psychosis*. London: Oxford University Press; 1958 133p.
17. Owen F, Cross AJ, Crow TJ, Longden A, Poulter M, Riley GJ. Increased dopamine-receptor sensitivity in schizophrenia. *Lancet* 1978;**2**:223–6.
18. Laruelle M, Abi-Dargham A, Van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;**93**:9235–40.
19. Bonnet-Brilhault F, Thibaut F, Petit M. Données biologiques de la schizophrénie. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-285-A-17, 2001: 11p.
20. Carlson N. *Physiology of behavior*. London: Allyn and Bacon; 2001.
21. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;**160**:13–23.
22. Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
23. Senon JL, Sechter D, Richard D. *Thérapeutique psychiatrique*. Paris: Hermann; 1995.
24. Nyberg S, Nilsson U, Okubo Y, Halldin C, Farde L. Implications of brain imaging for the management of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;**13**:15–20.
25. Stip E, Liddle PF, Soucy JP. Need for a framework to understand the mechanism of all antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000;**61**:387–8.
26. Yokoi F, Gründer G, Biziere K, Massoud S, Doga AS, Dannals RF, et al. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [<sup>11</sup>C]raclopride. *Neuropsychopharmacology* 2002;**27**:248–59. 298 N. Franck, F. Thibaut
27. Barnes TR. *Antipsychotic drugs and their side-effects*. London: Academic Press; 1993 287p.
28. Tamminga CA, Schaffer MH, Smith RC, Davis JM. Schizophrenic symptoms improve with apomorphine. *Science* 1978;**200**:567–8.
29. Benyaya J. Description des médicaments. In: Olié JP, Daléry J, Azorin JM, editors. *Médicaments antipsychotiques : évolution ou révolution?* Paris: Acanthe edition; 2001. p. 663–723.
30. Maloteaux JM, Peuskens J. Schizophrénie et autres troubles psychotiques. In: Dierick M, Anseau M, D'Haenen H, Peuskens J, Linkowski P, editors. *Manuel de psychopharmacothérapie*. Gent: Academia Press; 2003. p. 57–169.

31. Thibaut F. Psychoses. *Guide du bon usage du médicament*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2003 p. 962-83.
32. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;**158**: 360–9.
33. Dahl SG. Plasma level monitoring of antipsychotic drugs: clinical utility. *Clin Pharmacokinet* 1986;**11**:36–61.
34. Labaune JP. Pharmacocinétique. In: Olié JP, Daléry J, Azorin JM, editors. *Médicaments antipsychotiques : évolution ou révolution?* Paris: Acanthe edition; 2001. p. 171–89.
35. Moulin M, Coquerel A. Pharmacologie : connaissance et pratique. Edition Masson ; 2002 .p :450-475.
36. Richard D, Senon JL. Médicaments : tome6. Edition Groupe Liaison ; 2002.p : 216-250.
37. Blanchet PJ, Abdillahi O, Beauvais C, et al. Prevalence of spontaneous oral dyskinesia in the elderly: a reappraisal. *Mov Disord* 2004 ; 19 : 892-896 .
38. Nasrallah H. A review of the effects of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 83-96.
39. National Institute of Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1964; 10: 246-261.
40. Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. *Drugs* 2004; 64: 701-723.
41. Gury C, Canceil O, Iaria 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.
42. 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.
43. Franck N., Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. EMC (Elsevier SAS,Paris), Psychiatrie, 37-860-B-15, 2005.
44. Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.

45. Petit M, Dollfus S, Langlois S, et al. Neuroleptiques. In: Senon JL, Sechter D, Richard D, editors. *Thérapeutique psychiatrique*. Paris: Hermann; 1995.p. 369-422
46. Hedges D, Jeppson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today* 2003; 39: 551-557.
47. Centorrino F, Price BH, Tuttle M, et al. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 109-115.
48. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, et al. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996; 37: 68-73.
49. Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Is J Psychiatry* 1999; 156: 1417-1420.
50. Dinan TG. Stress and the genesis of diabetes mellitus in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004; 184 (suppl47): s72-s75.
51. Schwenkreis P, Assion HJ. Atypical antipsychotics and diabetes mellitus. *World J Biol Psychiatry* 2004; 5: 73-82.
52. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotics on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004; 70: 1-17.
53. Barnes TR. *Antipsychotic drugs and their side-effects*. London: Academic Press; 1993.
54. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drugs Saf* 1995; 12: 209-225.
55. Jefferson JJ, Marshal JR. *Neuropsychiatric features of medical disorders*. New York: Plenum Press; 1981.
56. Thibaut F, Louchart S. Les dépressions post psychotiques. *Encéphale* 1999; 25 (supplIV): 33-36.
57. Kane JM, Honigfeld G, Singer J. Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 62-67.
58. DeLeon A, Patel NC, Crismon L. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther* 2004; 26: 649-666.
59. Ouali S, Bensalem H, Gribaa R. L'intervalle QT: standardisation, limites et interprétation. *Annales de cardiologie et d'angiologie* 2012 ; 61 : 42-48.
60. Barnay C, et al. QT long acquis : un problème envahissant ? *Annales de cardiologie et d'angiologie* 2006 ; 55 :312-327
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. Frimas V, et al. Surveillance cardiologique des patients traités par neuroleptiques : évaluation et évolution d'un protocole hospitalier .Encéphale 2008;34:467–76.
70. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsades de pointe and sudden death. Am J Psychiatry 2001; 158:1774–82
71. Drici MD, Benoit M. Traitement antipsychotiques et syndrome du QT long acquis médicamenteux. Lett Pharmacologue 1999; 13(9): 225-9.
72. Vaile C, Védie C, Azorin JM. Mort subite, antipsychotiques et schizophrénie. Annales Medico-Psychologiques 2011 ; 169 :269-275.
73. Reilly J, Thomas S, Ferrier N. Recent studies on ECG changes, antipsychotic use and sudden death in psychiatric patient's .Psychiatry Bull 2002; 26:110–2.
74. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al. QT interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. Lancet 2000 ; 355 : 1048-52.
75. Chaumartin N, et al. Le syndrome du QT long chez les patients psychiatriques chimio résistants : prévalence, facteurs de risque, et implications thérapeutiques. Ann Med Psychol (Paris)(2010),doi:10.1016/j.amp.2010.04.021.
76. 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.
77. **Timour Q, Bui-Xuan B.** Pharmacovigilance cardiovasculaire. Edition Lavoisier ; 2006.p :99-122.

78. **Nemeroff CB.** Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl10): 45-49.
79. **A. Bayés de Luna .**Basic Electrocardiography normal and abnormal ECG patterns Spain 2007. p : 30-31
80. **Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al.** QT interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000 ; 355 : 1048-52.
81. **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.
82. **Blair J, Scahill 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 :

Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle la plupart des morts subites inexplicables, survenues chez des patients schizophrènes traités par les antipsychotiques, seraient dues à des arythmies ventriculaires d'origine iatrogène. Le prolongement de l'intervalle QT par les antipsychotiques est une complication bien connue.

Notre étude cohorte prospective analytique exposé non exposé a été réalisée au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen dans L'objectif est d'établir une relation entre la prise d'antipsychotiques et l'allongement de l'intervalle QT au bout de trois semaines de traitement après six mois de travail ou 28 patients psychotiques ont été recrutés dans l'étude, nos résultats sont venus pour confirmer l'existence d'une relation statistique et épidémiologique significative entre la prise d'antipsychotiques et l'allongement de l'intervalle QT. L'association Halopéridol – Lévomépromazine qui a le risque d'allongement de l'intervalle QT le plus élevé dans notre échantillon.

Lorsqu'on entreprend l'administration d'un médicament ayant le potentiel de prolonger l'intervalle QT, il est important d'évaluer les facteurs de risque contribuant à cette complication et de les corriger. Il faut également porter une attention particulière à la présence d'interactions médicamenteuses.

## Summary:

Several authors have hypothesized that most unexplained sudden deaths, occurred in schizophrenic patients treated with antipsychotics are due to ventricular arrhythmias induced. The extension of the QT interval by antipsychotic is a well known complication.

Our prospective cohort analytic presentation unexposed study was conducted at the Department of Psychiatry of the University Hospital in Tlemcen The objective is to establish a relationship between antipsychotics and lengthening of the QT interval after three weeks treatment after six months of work and 28 psychotic patients were enrolled in the study, our results have come to confirm the existence of a significant statistical and epidemiological relationship between antipsychotics and QT interval QT. The combination Haloperidol – Lévomépromazine that the risk of QT interval prolongation highest in our sample.

When undertaking the administration of a drug with the potential to prolong the QT interval, it is important to assess the risk factors contributing to this complication and correct. It should also pay particular attention to the presence of drug interactions.

## الملخص :

لقد افترض العديد من الباحثين أن معظم الوفيات المفاجئة و الغير المبررة لدى مرضى الفصام الخاضعين للعلاج بواسطة مضادات الذهان هي نتيجة عدم انتظام ضربات القلب البطيني بسبب تمدد الفترة المعروفة ب: QT في التخطيط القلبي .

و عليه قد أجرينا دراسة شملت 28 مريضا في قسم الطب العقلي بالمستشفى الجامعي لتلمسان و لمدة ستة أشهر بهدف التأكد من تأثير الأدوية المضادة للذهان على إطالة الفاصل الزمني QT, حيث تم قياس هذا الفاصل الزمني لديهم بواسطة الجهاز الالكتروني للتخطيط القلبي قبل وبعد البدء بالعلاج .

و قد أنتت نتائجنا لتأكيد وجود علاقة إحصائية وبائية بين مضادات الذهان والفاصل الزمني QT, حيث كانت التركيبة الدوائية Halopéridol+Lévomépromazine الأكثر تأثيرا. لذا من المهم تقييم عوامل الخطر المساهمة في هذا التعقيد عند القيام بوصف الأدوية المضادة للذهان كما يجب أن نولي اهتماما خاصا للتفاعلات الدوائية .



## TABLE DE MATIÈRE

<b>Table de matière</b> .....	<b>i</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>iii</b>
<b>Liste des Tableaux</b> .....	<b>iv</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>v</b>
<b>Introduction générale</b> .....	<b>vii</b>
<b>Revue Bibliographique</b> .....	<b>9</b>
I-Pharmacologie et effets indésirable des antipsychotiques .....	9
I.1. Pharmacologie des antipsychotiques .....	9
I.1.1. Généralités .....	9
I.1.2. Classification des neuroleptiques .....	9
I.1.3. Pharmacodynamique .....	13
I.1.4. Indications thérapeutiques .....	17
I.1.5. Pharmacocinétique .....	19
I.2. Effets indésirables .....	27
I.2.1. Effets indésirables neurologiques .....	27
I.2.2. Effets indésirables métaboliques et endocriniens .....	30
I.2.3. Effets endocriniens .....	31
I.2.4. Effets Indésirables Psychiques Et Cognitifs .....	32
I.2.5. Effets indésirables neurovégétatifs .....	33
I.2.6. Syndrome malin des neuroleptiques .....	34
I.2.7. Effets Indésirables Cardiaques .....	34
I.2.8. Effets hématologiques .....	34
I.2.9. Effets Digestifs, Hépatiques Et Biliaires .....	35
I.2.10. Effets Dermatologiques .....	35
I.2.11. Effets oculaires .....	35
I.2.12. Syndrome de sevrage .....	36

I.2.13.Tératogénicité .....	36
II. Contre-indications des neuroleptiques .....	36
III. Surdoses d'antipsychotiques .....	37
IV. Utilisation hors AMM .....	38
V- Electrophysiologie Cardiaque .....	39
V-1-Rappel Anatomique .....	39
V-2 -La conduction électrique et la conductivité .....	39
V-3-Fonctionnement de la pompe cardiaque .....	40
V-4-Innervations du cœur .....	40
V-5-L'Électrocardiogramme .....	42
V-6-L'électrocardiographe .....	43
V-7- Intervalle QT .....	44
VI-Cardiotoxicité Des Antipsychotiques .....	46
VI-1. Introduction .....	46
VI-2. Mortalité et surmortalité en milieu psychiatrique .....	46
VI-3. Définition du syndrome QT long acquis médicamenteux .....	47
VI-4. « L'affaire QT » : une alerte tardive .....	48
VI-5- Facteurs de risque .....	49
VI-6. Réserve de repolarisation .....	50
<b>Présentation de l'étude .....</b>	<b>52</b>
I- Matériels et méthodes .....	52
II-Résultats .....	62
III-Discussion .....	75
<b>Conclusion .....</b>	<b>82</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>83</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>89</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 01</b> : Chronologie de l'apparition des effets extrapyramidaux avec les neuroleptiques classiques.....	10
<b>Figure 02</b> : Structure chimique des neuroleptiques.....	12
<b>Figure 03</b> : potentiel d'action.....	41
<b>Figure 04</b> : innervation du cœur.....	41
<b>Figure 05</b> : électrocardiogramme : les différents segments.....	43
<b>Figure 06</b> : les 12 dérivations d'un ECG.....	44
<b>Figure 07</b> : emplacement des électrodes au moment de la mesure.....	58
<b>Figure 08</b> : exemple d'un tracé ECG où les 12 dérivations apparaissent.....	59
<b>Figure 09</b> : schéma illustrant la technique de mesure de l'intervalle QT.....	60
<b>Figure 10</b> : répartition des patients selon le sexe.....	62
<b>Figure 11</b> : répartition des patients selon la tranche d'âge.....	63
<b>Figure 12</b> : répartition de la population en fonction du sexe et des tranches d'âge.....	63
<b>Figure 13</b> : répartition des patients selon l'état marital.....	64
<b>Figure 14</b> : répartition des patients selon les habitudes toxiques.....	64
<b>Figure 15</b> : répartition des patients selon la profession.....	65
<b>Figure 16</b> : Répartition des patients selon le diagnostic.....	65
<b>Figure 17</b> : Répartition des patients selon les antécédents personnels (ATCD) de prise des antipsychotiques.....	66
<b>Figure 18</b> : répartition des patients selon le type de traitement reçu.....	66
<b>Figure 19</b> : Répartition des patients selon l'association d'antipsychotiques prises.....	67
<b>Figure 20</b> : Répartition des patients selon l'état initial et l'état final du QTc.....	67
<b>Figure 21</b> : Répartition des patients selon l'allongement de QTc $\geq 30$ ms après le traitement.....	68
<b>Figure 22</b> : Répartition des patients selon l'allongement de QTc $\geq 60$ ms après le traitement.....	68

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 01 :</b> Principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action prolongée .....	21
<b>Tableau 02 :</b> Principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action immédiate de première génération .....	22
<b>Tableau 03 :</b> interactions médicamenteuses des antipsychotiques .....	25
<b>Tableau 04 :</b> Exemples de médicaments retirés du marché en raison du prolongement de l'intervalle QT et du risque de torsades de pointe .....	48
<b>Tableau 05 :</b> Classification empirique des psychotropes en fonction du risque de torsades de pointes, basée sur l'observation et les rapports de cas rapportés en pharmacovigilance .....	49
<b>Tableau 6 :</b> Les normes de l'intervalle QT .....	53
<b>Tableau 07 :</b> répartition des allongements $\geq 30$ après traitement en fonction de l'âge et du sexe .....	69
<b>Tableau 08 :</b> répartition des allongements $\geq 60$ après traitement en fonction de l'âge et du sexe .....	69
<b>Tableau 09 :</b> Description de la population selon les paramètres quantitatifs .....	70
<b>Tableau 10 :</b> Description des résultats qualitatifs .....	71
<b>Tableau 11 :</b> Relation entre les moyennes d'allongement des QT .....	71
<b>Tableau 12 :</b> Relation entre l'allongement des QT et les ATCD .....	72
<b>Tableau 13 :</b> Relation entre l'allongement des QT et les variables sociodémographiques .....	72
<b>Tableau 14 :</b> Relation entre les allongements et les variables thérapeutiques .....	73

## LA LISTE DES ABRÉVIATIONS

- 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** : difference.
- 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.

