

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid  
Tlemcen Algérie



تلمسان الجزائر

جامعة أبي بكر بلقايد

FACULTE DE MEDECINE

CHU DE TLEMEN

SERVICE DE PSYCHIATRIE

CHU Tlemcen  
Chef de Service de Psychiatrie  
Maitre Assesseur en Psychiatrie  
D'ENOSMAN REDA



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE  
DOCTEUR EN MEDECINE

## Cardiotoxicité des psychotropes

Présenté par : TAHIRI Abdallah

Encadreur : Dr. Benosmane

Année universitaire : 2012/2013

# Remerciements

DR BENOSMAN REDA  
Maître Assesseur en Psychiatrie  
Chef de Service de Psychiatrie  
CHU Tlemcen

Arrivé au terme de la rédaction de ce mémoire, il m'est particulièrement agréable d'exprimer ma gratitude et mes remerciements à tous ceux qui, par leur enseignement, leur soutien et leurs conseils, m'ont aidé à sa réalisation. Ma gratitude va d'abord à Monsieur le docteur **BENOSMANE** qui m'a honoré de sa confiance m'acceptant et en me formant au sein de l'équipe de psychiatrie. Promoteur de ce mémoire, dont il assure la présidence. J'ai particulièrement été impressionné par ses qualités cliniques, scientifiques et humaines. Puissent ces lignes être l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

Monsieur le **DR BENOSMANE** m'a permis de poursuivre mon travail de recherche dans un esprit scientifique rigoureux. Son écoute attentive et ininterrompue, ainsi que ses vastes connaissances m'ont été d'une aide précieuse. Je lui adresse mes plus sincères remerciements. Je tiens à témoigner ma reconnaissance, et ma gratitude au **DR : benosmane** pour tout le temps qu'il a consacré à ses multiples relectures et ses précieuses corrections.

Toute ma reconnaissance va également **DR : boussif** et au **DR : rahoui** pour leur disponibilité incessante, leurs conseils rigoureux et leur sens critique. Mes remerciements sont également adressés au **DR/ ghormala**. les assistants de psychiatrie, pour ses conseils avisés. Je remercie tous les résidents et les residentes. les internes de médecine et de pharmacie Enfin, au terme de ces remerciements, je souhaiterai rendre hommage aux membres de ma Famille.

---

# ***Liste des acronymes***

**ECG : électrocardiogramme**

**D1 ,D2 :des récepteurs**

**ISRS/ inhibiteurs de la recapture de la sérotonine**

**IRSNA/ et noradrénaline**

**BZD : benzodiazépines**

**GABA :acide gamma aminobutyrique neuromédiateur**







**ATCD :Antécédents**

**TRT :traitement ;traitements**

**Q :parmis les ondes de ECG**

**T :onde de ECG**

# Table des matières

-Remerciements .....	IV
-Liste des acronymes.....	IV
-Table des matières.....	IV
 <b>Première partie : Partie théorique :</b> .....	
 <b>Objectifs pédagogiques</b> .....	
 <b>Introduction :</b> .....	
A-Définition.....	
B-Historique.....	
 <b>Médicaments psychotropes</b> .....	
-Définition.....	
-Classification.....	
-Indication.....	
-Contre-indication.....	
-Effets indésirables.....	
-Conduite du trt.....	
-Conseils aux patients.....	
 <b>le cœur et ECG:</b> .....	
-Rappel anatomique.....	
-ECG.....	
 <b>Toxicités des psychotropes</b> .....	
<b>A-:Facteurs de risques</b> .....	
-le sex.....	
- une prédisposition génétique.....	
-des antécédents cardio vasculaires.....	
-les troubles électrolytiques.....	
-la poly médication.....	
-une altération de fonction rénale.....	
-la toxicomanie.....	
<b>B –les troubles rythmiques:</b> .....	
1-effet stabilisante de membrane:.....	
2-syndrome du QT long:.....	
3-torsades de pointes.....	
<b>C- Clinique</b> .....	
1-syndrome stabilisante de membrane.....	
2-Q T long acquise.....	
3-torsade de points.....	
<b>D-Prise en charge</b> .....	
1-syndrome stabilisante de membrane.....	
2-QT long et torsade de points.....	
3-fibrillation ventriculaire.....	
<b>E-Prévention et Surveillance</b> .....	
1-choix thérapeutiques.....	

- 
- 2-considération générale.....
  - 3-bilan thérapeutique en rapport avec le risque de QT long.....
  - 4-surveillance particulière.....

 **DEUXIEME PARTIE:**.....

**1-INTRODUCTION** .....

**2-But de l étude :**.....

**3-matériels et méthodes**.....

3-1-type de l étude.....

3-2-population.....

3-3-déroulement d étude.....

3-4-planification.....

3-5-matériels utilisés.....

3-6-trt statistiques des données.....

 **RESULTATS :**.....

**1/Introduction**.....

**2/Caractéristiques socio-démographiques**.....

**3/Caractéristiques cliniques et thérapeutiques de la population d étude**.....

**4/Aspect QTc de la population de l étude**.....

 **Discussion :**.....

 **conclusion :**.....

 **bibliographie:** .....

---

*Service de psychiatrie*

Cardiotoxicités des psychotropes

# **Partie théorique**

L'année universitaire 2012-2013

## A/INTRODUCTION :

### 1-Objectifs pédagogiques (résumé) :

*La fréquence d'utilisation des médicaments psychotropes est de plus en plus élevée en France, la plaçant au premier rang des pays européens. Cette inflation justifie une sensibilisation accrue de l'ensemble des professionnels de santé aux effets indésirables générés par ces médicaments même à dose thérapeutique. Le Thème suivant propose une actualisation susceptible d'aider à la prévention et/ou à la surveillance des troubles du rythme cardiaque chez le patient psychiatrique En algerie.*

Prescrire et surveiller un médicament appartenant aux principales classes de psychotropes.

Abstract. Psychotropic drugs take a growing importance in therapeutic. Familiarity with these drugs and their adverse cardiovascular effects is essential for health staff to avoid important undesired reactions with potential fatal consequence.

Key words: psychotropic drugs, adverse cardiovascular effects, cardiac rhythm diseases, QT interval prolongation, monitoring

2-Mots clés : psychotropes, effets indésirables, troubles du rythme cardiaque, QT long, prévention, surveillance

Les patients souffrant d'une maladie psychiatrique présentent une morbidité cardiovasculaire plus élevée que la population générale. Chez les schizophrènes sans ATCD somatiques, le développement de torsades de pointe associé à l'ECG est considéré comme un risque majeur de mort subite ou (inattendue), l'allongement de l'intervalle QT est un effet indésirable sous-estimé dose dépendant et favorisé par des médicaments à risque et des situations cliniques comme la polymédication.

## Généralités sur les psychotropes :

a-Définition : Un psychotrope est un médicament qui modifie le psychisme, il agit sur l'état du système nerveux central avec des modifications de la perception, des sensations, de l'humeur et de la conscience. Le terme psychotrope signifie littéralement :

– « à l'esprit ou au comportement » : PSYCHO

– « qui agit, qui donne la direction » : TROPE

Selon la définition proposée par Jean Delay en 1957, un psychotrope est « une substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, qui a un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui est susceptible de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de cette modification ».

### **-Psycholeptiques**

Ils tendent à faire diminuer l'activité psychique. On y retrouve les neuroleptiques qui combattent les psychoses, les anxiolytiques qui réduisent l'anxiété et les hypnotiques qui induisent le sommeil. Ils diminuent le tonus psychique.

### **-Psychoanaleptiques**

Ils stimulent l'activité mentale en cas de troubles psychiques. On distingue deux catégories : d'une part, les nooanaleptiques qui renforcent l'activité intellectuelle quand un processus pathologique l'a fait régresser et stimulent la vigilance et, d'autre part, les thymoanaleptiques ou antidépresseurs qui normalisent l'humeur. Ils augmentent le tonus psychique.

### **-Psychodysléptiques**

Ils agissent sur le psychisme en provoquant un état hallucinatoire ou délirant. Exemples : opiacées, éthanol.

Ils dévient le tonus psychique.

#### Psycho-isoléptiques

Ils sont appelés aussi normothymiques ou thymorégulateurs.

Exemples : carbamazépine, sels de lithium.

Ils normalisent le tonus psychique.

### *b-Historique*

Les psychotropes existent à l'état naturel dans diverses plantes, champignons et même des venins. À partir du XIXe siècle, les progrès techniques et scientifiques ont permis de mettre



en évidence le principe actif de ces plantes puis de l'extraire. 1891 : synthèse chimique de la 1<sup>re</sup> benzodiazépine par Auswers et Von Meyenburg.

1952 : démonstration de l'efficacité de la chlorpromazine dans le traitement des psychoses intenses par Delay et Denicker. Naissance du 1<sup>er</sup> neuroleptique.

À partir des années 1960, d'autres psychotropes apparaissent comme les anticonvulsivants ou de nouveaux antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques atypiques. Années 1990 : arrivée d'une nouvelle classe d'hypnotiques avec la zopiclone (Imovane®) et le zolpidem (Stilnox®) .

La prévalence de la consommation des psychotropes en France est très importante, beaucoup plus élevée que dans les autres pays européens .La prise de médicaments psychotropes est deux fois plus élevée chez la femme que chez l'homme et l'utilisation des psychotropes et leur durée de consommation augmentent de manière linéaire avec l'âge du patient . Il a été montré qu'en France, un français sur quatre a consommé au cours des douze derniers mois un médicament psychotrope, cependant la durée de la consommation est plus réduite que dans les autres pays européens .Le nombre de sujets traités par les antidépresseurs était de 2,8 % en 1994, 3,5 % en 1996 et 5 % en 2003. Plus de 80 % des prescriptions de psychotropes sont réalisées par un médecin généraliste.

Dix à 20 % des personnes qui prennent des psychotropes en font un usage régulier et 30 % des consommateurs de psychotropes sont engagés dans une consommation d'au moins deux ans ; 30 à 40 % auront un usage prolongé mais inférieur à deux ans puis 30 à 40 % arrêteront leur usage dans l'année. L'analyse de ces chiffres soulève les problèmes suivants :

- de trop longues durées de consommation,
- des indications peu respectées : par exemple plus de 60 % des patients consommant des anxiolytiques et hypnotiques ne présentent pas de trouble psychiatrique relevant d'une indication reconnue .

## c-Médicaments psychotropes :

### 1/Les hypnotiques :

**Définition/** Ils font partie du groupe des psycholeptiques et se définissent par leur aptitude à induire une sédation. Ils sont utilisés dans un but symptomatique car ils vont favoriser l'endormissement ou le maintien du sommeil chez des patients présentant des troubles du sommeil : effet starter et prolongateur de l'endormissement. Ces propriétés sont dues à leur action dépressive sur le système nerveux central .

### **Classification/**

Benzodiazépines Plus de vingt spécialités sont utilisées en thérapeutique et plus de 3 000 dérivés de la structure ont été synthétisés. L'utilisation des benzodiazépines (BZD) repose sur quatre activités essentielles : anxiolytique, hypnotique, myorelaxante et anticonvulsivante.

### **Structure chimique/**

« Diazépine » signifie un hétérocycle insaturé à 7 atomes, avec deux azotes placés le plus souvent en position 1-4 ou en 1-5 et « Benzo » signifie l'addition d'un cycle benzénique au noyau diazépine .

**Généralités/** Les benzodiazépines hypnotiques diminuent le délai d'endormissement. Elles respectent l'alternance des phases du sommeil.

Toutes les benzodiazépines seraient hypnotiques à forte concentration : le choix s'effectue en fonction des données pharmacocinétiques. L'effet résiduel dépend de la durée de vie du produit et de ses métabolites actifs. Pour un effet hypnotique il est préférable d'utiliser une molécule à demi-vie courte et n'ayant pas de métabolite actif

### **Pharmacologie/**

Les benzodiazépines vont faciliter la transmission inhibitrice GABA-ergique, (GABA = acide gamma aminobutyrique, neuromédiateur) par interaction des sites de reconnaissance des benzodiazépines  $\omega$  avec les récepteurs GABA.

Il existe trois sous-types de récepteurs  $\omega$  :  $\omega_1$  au niveau de l'encéphale ;  $\omega_2$  dans l'encéphale et la moelle ;  $\omega_3$  au niveau des organes périphériques. L'effet pharmacologique dépend de la zone où se trouvent les récepteurs

### **Pharmacocinétique/**

Absorption Rapide et complète par voie orale, les concentrations maximales sont obtenues 2 à 4 heures après administration. La voie intraveineuse est la plus favorable au passage rapide et massif du produit dans le système nerveux central mais l'injection doit être lente du fait de l'effet dépressur respiratoire.

### **Distribution/**

On observe une pénétration rapide dans le système nerveux central et une distribution dans tous les tissus. Les benzodiazépines sont fortement liées aux protéines plasmatiques, plus une benzodiazépine est lipophile, plus elle se fixera aux protéines plasmatiques et plus elle aura une action rapide.

### **Métabolisme/**

Le métabolisme est surtout hépatique, on distingue des benzodiazépines à élimination lente (visée anxiolytique) et les benzodiazépines à élimination rapide à visée hypnotique.

### **Élimination/**

L'élimination est urinaire, la demi-vie d'élimination doit être connue pour chaque benzodiazépine, elle conditionne les risques d'accumulation, le rythme des prises et le délai d'obtention des concentrations plasmatiques à l'équilibre. Apparentés aux benzodiazépines. De structure proche des benzodiazépines et avec une cinétique plus rapide, les apparentés aux benzodiazépines possèdent une action agoniste partielle sur les récepteurs aux benzodiazépines : la zopiclone (Imovane®), cyclopyrrolone, se fixe sur les récepteurs  $\omega 1$  et  $\omega 2$  alors que le zolpidem (Stilnox®), imidazopyridine, ne se fixe que sur le récepteur  $\omega 1$ . Ils respectent l'architecture du sommeil, le sommeil paradoxal et ont très peu d'effets résiduels. Phenothiazines antihistaminiques H1 seules (ex : alimemazine (Theralene®)), ou associées (aceprométazine, acepromazine et clorazépatate (Noctran®)).

Elles provoquent une sédation équivalente aux molécules précédentes, elles limitent les troubles mnésiques et créent peu de dépendance. Mais les effets résiduels diurnes sont importants avec un risque de somnolence diurne accru

et/ou des sensations vertigineuses pouvant favoriser les chutes surtout chez le sujet âgé ( ex : Mépronizine®, association de méprobamate et d'acepromazine).

### **Indications/**

La prescription des hypnotiques doit se limiter aux insomnies réactionnelles et/ou transitoires. La durée de prescription doit être la plus courte possible en ne dépassant pas quatre semaines (arrêté du 7 octobre 1991) sauf exception et deux semaines pour le flunitrazépan (Rohypnol®) depuis la publication de l'arrêté du 1er février 2001. De plus, le Rohypnol® est soumis aux mêmes dispositions réglementaires de prescription sur ordonnance sécurisée que les médicaments stupéfiants pour éviter les risques de détournement et de consommation abusive. L'indication se fonde sur trois critères :

- la place de l'insomnie dans le cycle du sommeil,
- la pathologie qui la favorise ou la détermine,
- la notion de consommation antérieure d'hypnotiques.

La zopiclone et le zolpidem sont utilisés préférentiellement dans le traitement des insomnies de l'endormissement et chez les personnes âgées. L'Afssaps vient de déconseiller l'utilisation de Mépronizine® chez le sujet âgé et d'en limiter la posologie à un comprimé par jour pour une durée de traitement inférieure à 5 jours. Dans le cas où le patient est également anxieux, il convient d'utiliser une benzodiazépine à action rapide et à longue durée d'élimination comme

le clorazépate ou le diazépam, l'effet anxiolytique se prolongeant durant la journée. La durée de réduction de la dose doit être aussi brève que possible .

### **Contre-indications/**

#### *Benzodiazépines*

On distingue les contre-indications absolues (insuffisance respiratoire sévère, insuffisance hépatique sévère, réactions d'hypersensibilité aux benzodiazépines, syndrome d'apnée du sommeil) de ce qui est déconseillé (myasthénie, insuffisance hépatique, insuffisance respiratoire modérée, insuffisance rénale, association avec l'alcool, enfant de moins de 15 ans, grossesse, personnes âgées (posologie diminuée de moitié), toxicomanie, antécédent de pharmacodépendance) Zopiclone et zolpidem.

Les contre-indications comprennent des insuffisances respiratoires et hépatiques sévères, l'apnée du sommeil, les femmes enceintes, les enfants de moins de 15 ans, l'association avec alcool et d'autres molécules déprimant le système nerveux central, et enfin l'hypersensibilité. L'insuffisance rénale impose d'adapter la posologie de la zopiclone. Phénothiazines.

Le glaucome par fermeture de l'angle et le risque de rétention urinaire par obstacle urétroréprostatique constituent les contre-indications majeures en raison de leur composante anticholinergique .

**Effets indésirables/**Les effets à court terme sont la somnolence, les troubles de la concentration, les vertiges, les céphalées, les troubles de la coordination et de l'équilibre. Ils sont liés à la persistance des effets hypnotiques après le réveil (effets résiduels). Les effets à long terme comprennent des troubles de la mémoire et du jugement, l'instabilité caractérielle, la modification de la libido, les éruptions cutanées, la fatigue chronique, les nausées et vomissements, enfin les arthralgies. L'insomnie rebond apparaît lors de la cessation du traitement au bout d'un délai variable fonction de la cinétique d'élimination. Il existe également des risques de dépendance physique et psychologique .

**Conseils aux patients**– Les patients doivent respecter les doses et la durée de traitement prescrites pour éviter toute accoutumance-Le traitement ne doit pas être interrompu sans avis médical.

– Le médicament doit être pris 20 à 30 minutes avant le coucher avec un peu d'eau.

– Il est vivement conseillé de ne pas consommer de boissons alcoolisées pendant le traitement.

– Il convient aussi de ne pas conduire de véhicule motorisé ni d'utiliser une machine dangereuse en raison du risque de somnolence diurne .

## **2-Les anxiolytiques :**

### **Définition/**

Ce sont des substances ayant la propriété de soulager, réduire ou supprimer les symptômes d'anxiété aiguë, subaiguë ou chronique : ils sont sédatifs de l'angoisse.

L'anxiété est une émotion qui se définit par une perception psychologique subjective de danger ou de menace à venir, s'accompagnant de modifications physiologiques et comportementales. L'anxiété aiguë est souvent réactionnelle et transitoire. Elle peut devenir chronique et aboutir à un trouble d'anxiété généralisée.

### **Classification/**

-Les benzodiazépines

-L'hydroxyzine

-Atarax® Les carbamates

-La buspirone

-Antidépresseurs

### **Indications/**

Les principales indications des anxiolytiques sont l'anxiété aiguë, l'anxiété d'adaptation et généralisée. Les anxiolytiques ne constituent pas un traitement de fond de tous les troubles anxieux. La prescription des anxiolytiques est surtout symptomatique et transitoire, elle doit être associée à des mesures éducatives et d'accompagnement psychologique. Les crises aiguës d'angoisse font appel aux benzodiazépines seules, tandis que les attaques de panique sont prévenues par des antidépresseurs et non pas par des anxiolytiques. Les états anxieux, l'anxiété généralisée et l'anxiété associée aux Troubles de l'adaptation et aux troubles psychiatriques et somatiques sont traités par des benzodiazépines et la buspirone. Dans l'anxiété chronique, l'amélioration par les anxiolytiques est obtenue en quelques jours, le délai d'action est plus long avec la buspirone qu'avec les benzodiazépines.

Dans l'anxiété généralisée, la réponse survient assez rapidement au cours de la première semaine, mais l'efficacité doit être jugée après 3 à 4 semaines de traitement. La prescription du méprobamate doit être réservée en première

intention à l'aide au sevrage chez le patient alcoolodépendant lorsque le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable aux benzodiazépines. Par voie intramusculaire, il est prescrit dans les états aigus d'anxiété ou d'agitation.

### **Contre-indications**

Hydroxyzine (Atarax®) : risque de glaucome par fermeture d'angle et de rétention urinaire par obstacle utéroprostatique.

Buspirone : insuffisance hépatique ou rénale sévère. Meprobamate (Equanil®) : insuffisance respiratoire sévère, porphyrie aiguë.

### **Effets indésirables**

Les effets indésirables à court terme sont la fatigue musculaire, les troubles de la mémoire et de l'attention, l'hypovigilance et l'hypotension. Les effets à plus long terme sont la fatigue, les troubles de la mémoire, la modification de la libido, la dépendance physique et psychique avec un syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement.

## **3-Les antipsychotiques :**

### **Définition :**

La thérapeutique antipsychotique permet de prendre en charge les symptômes tels que agitation, états maniaques ou schizophréniques, délires, hallucinations avec quatre types d'action :

- action sédatrice,
- action anxiolytique,
- action antiproductive : efficacité sur les délires, hallucinations, agitation en lien avec une hyperactivité des neurones dopaminergiques D2 mésolimbiques,
- action antidéficitaire : efficacité sur les aspects catatoniques, l'inhibition, le repli autistique, l'appauvrissement idéo-affectif en lien avec une hypoactivité des neurones dopaminergiques mésocorticaux des récepteurs D1 et D2.

### **Classification :**

*Antipsychotiques neuroleptiques* / Ils sont divisés en trois groupes principaux :

- phénothiazines
- butyrophénones et dérivés
- benzamides
- Antipsychotiques non neuroleptiques

## **Pharmacologie - Mode d'action :**

### *Antipsychotiques neuroleptiques*

Ils ont une activité sur le système central de type : sédatif, antipsychotique, désinhibitrice, extrapyramidale, hypothermisante, anti-émétique. Un traitement neuroleptique prolongé ferait augmenter la population des récepteurs dopaminergiques notamment les D2. Tous les neuroleptiques ont des propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques centraux (D1, D2, D3, D4) à l'origine des effets antipsychotiques, extrapyramidaux et neuroendocriniens. Il serait réducteur d'envisager les seules relations des neuroleptiques avec la médiation dopaminergique, leur affinité pour d'autres récepteurs permet de comprendre certaines variations d'activité et certains effets latéraux centraux et périphériques :

- système sérotoninergique : blocage surtout des 5-HT2 responsable de la régulation de l'humeur et des effets anxiolytiques ;
- système noradrénergique : blocage des récepteurs alpha centraux et périphériques responsable des effets sédatifs et de l'hypotension orthostatique ;
- système cholinergique : blocage des voies cholinergiques et muscariniques responsables de certains effets indésirables périphériques et centraux puis des effets extrapyramidaux.
- système histaminergique : blocage des récepteurs H1 (effet sédatif) ;
- système GABAergique : responsable des effets extrapyramidaux.

### *-Antipsychotiques non neuroleptiques/*

Ils ont une très forte affinité pour les récepteurs 5-HT2 ce qui explique leur meilleure efficacité sur les symptômes négatifs et le fait qu'ils soient dépourvus d'effets parkinsoniens. Exemples : amisulpride, clozapine, aripipazole, olanzapine, rispéridone .

## **Indications/**

### *Psychoses chroniques*

La schizophrénie, la psychose hallucinatoire chronique, la paranoïa ou encore la psychose maniaco-dépressive

### *Psychoses aiguës*

Les accès maniaques, les bouffées délirantes aiguës ou encore la phase aiguë de la psychose maniacodépressive.

## **Autres indications**

Agressivité, troubles du comportement, angoisse, syndrome confusionnel, traitement préventif du syndrome de sevrage à l'alcool.

## **Contre-indications**

### *Absolues*

Il faut signaler les comas toxico-alcooliques et le syndrome d'allongement du segment QT d'origine congénitale (QTc long) et bien que d'expression clinique rare, le phéochromocytome surtout pour les benzamides. Relatives La maladie neurologique (antécédents d'encéphalite, myasthénie, épilepsie), la porphyrie, le glaucome à angle fermé et les troubles urétroprostatiques, la grossesse, les troubles de la conduction et du rythme cardiaque, la bradycardie et l'hypokaliémie, l'enfant de moins de 15 ans .

## **Effets indésirables**

### *Antipsychotiques neuroleptiques*

#### *Effets psychiques*

Syndrome d'indifférence psychomotrice et symptômes dépressifs.

#### *Effets extrapyramidaux*

- Précoces : dystonies aiguës essentiellement liées aux butyrophénones et aux phénothiazines pipérazinées, syndrome parkinsonien, akathisie.
- Tardifs : dyskinésies tardives après usage prolongé des neuroleptiques à fortes doses.
- Épilepsie. Hypotension orthostatique, effets anticholinergiques surtout

*Effets neurovégétatifs* avec les phénothiazines sédatives.

#### *Effets endocriniens*

Troubles sexuels, troubles du cycle menstruel, syndrome d'aménorrhée-galactorrhée.

Antipsychotiques non neuroleptiques Ils sont susceptibles d'engendrer :

- des risques cardiaques surtout avec l'amisulpride qui provoque des allongements QT importants, pour les autres neuroleptiques l'apparition d'un QT long est plus théorique.
- des troubles métaboliques : hyperprolactinémie, syndrome métabolique, une prise de poids, un diabète de type 2 .

## *Conseils aux patients*

Il convient de prendre régulièrement le médicament et de ne pas arrêter le traitement sans avis médical. Dans la forme gouttes buvables, il faut utiliser le compte-gouttes fourni avec le flacon. La consommation de boissons alcoolisées



doit être proscrite. Il est important d'éviter tout changement brusque de position en particulier le matin au réveil. La somnolence fréquemment ressentie par le patient en début de traitement impose de ne pas conduire de véhicule motorisé, ni d'utiliser de machines dangereuses.

#### **4-Les antidépresseurs :**

##### **Définition/**

Les antidépresseurs sont des psychotropes capables de corriger les dérèglements dépressifs de l'humeur et de soulager la souffrance morale. Ce sont des stimulants psychiques, mais leur action élective sur la régulation de l'humeur les distingue des stimulants de la vigilance. Schématiquement, les antidépresseurs ont trois activités :

- Sur l'humeur triste : action thymoanaleptique,
- Sur l'anxiété : action sédatrice,
- Sur l'inhibition : action psychotonique ou désinhibitrice.

Du point de vue neurobiologique, la dépression est la traduction d'un déséquilibre entre les différents neuromédiateurs.

##### **Classification/**

Les antidépresseurs ont une action prédominante sur la neuromédiation noradrénergique et sérotoninergique, en augmentant la concentration intrasynaptique de ces neuromédiateurs. Ils vont agir soit :

- par inhibition de la recapture présynaptique de neuromédiateurs,
- par inhibition de l'enzyme de dégradation (monoamine oxydase),
- par augmentation de la libération de neuromédiateurs.

Les antidépresseurs peuvent être classés selon leurs mécanismes d'action, leurs effets sélectifs sur la transmission monoaminergique, ou selon la famille chimique. Les tricycliques ou imipraminiques.

Le chef de file est l'imipramine (segment clé « -pramine »). Les structures chimiques sont homogènes mais il existe différentes propriétés sur les neurotransmetteurs. Ils sont apparentés aux neuroleptiques par le noyau phénothiazine. Au niveau chimique on distingue la série de l'imipramine et la série de l'amitryptiline.

##### **Indications :**

Elles sont surtout d'ordres psychiatriques :

- épisode dépressif majeur caractérisé, d'intensité modérée et sévère ;

- prévention des attaques de panique, troubles phobiques (antidépresseurs tricycliques) ;
- troubles obsessionnels compulsifs (Anafranil® durant au moins 6 mois) ;
- psychoses chroniques ;
- troubles anxieux généralisés ;
- en algologie, pour le traitement des lombalgies, des douleurs neurologiques et des migraines, mais l'effet n'est pas observé avec tous les antidépresseurs : les tricycliques ont une action antalgique plus importante que les IRSNA, eux-mêmes plus efficaces sur les douleurs que les antidépresseurs ISRS. La duloxétine a l'AMM pour la prise en charge des douleurs neuropathiques diabétiques périphériques dès la première semaine à des posologies comprises entre 60 et 120 mg/j .

### **Contre-indications :**

Elles sont fonction du type de molécules :

- antidépresseurs tricycliques : infarctus du myocarde récent (coronaropathie non stabilisée), troubles de la conduction et du rythme cardiaque, allongement du segment congénital (QTc long), risque de glaucome par fermeture d'angle, risque de rétention urinaire, hypersensibilité, association avec les IMAO ;
- IMAO : hypertension artérielle non stabilisée, phéochromocytome, antécédents d'accident vasculaire cérébral, grossesse, alimentation riche en tyramine, association avec les tricycliques, ISRS, IRSNA (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline), vasoconstricteurs, L-DOPA, carbamazépine ;
- antidépresseurs non IMAO, non tricycliques : grossesse au premier trimestre, allaitement, enfant de moins de 15 ans, hypersensibilité ;
- aitalopram : insuffisance rénale sévère ;
- duloxétine : insuffisance rénale sévère, association avec la fluvoxamine, la ciprofloxacine, enoxacine qui augmentent les concentrations plasmatiques de duloxétine, hypertension artérielle ;
- agomélatine : insuffisance hépatique qui impose la surveillance biologique hépatique avant et pendant le traitement.

### **Effets indésirables :**

On observe :

- des symptômes psychiatriques : levée de l'inhibition psychomotrice, risque suicidaire...
- des symptômes neuropsychiques : asthénie avec les tricycliques, insomnie fréquente avec les tricycliques non sédatifs et les IMAO, tremblements, convulsions ;
- des symptômes végétatifs : troubles cardiovasculaires (hypotension orthostatique très fréquente et de rares cas de troubles de la conduction), troubles digestifs comme sécheresse buccale et constipation, troubles urinaires (dysurie surtout avec les tricycliques), troubles de l'accommodation.

Les effets indésirables observés lors du traitement par les ISRS sont moins nombreux qu'avec les imipraminiques : nausée, vomissement, insomnies, céphalées, accès hypersudatifs et risque de syndrome sérotoninergique.

Avec les IRSNA les effets indésirables sont moins fréquents, avec essentiellement des vertiges, des accès de chaleur, des vomissements et nausées.

## **5-Les normothymiques :**

### **Définition :**

Encore appelés thymorégulateurs, ils agissent sur les dérèglements de l'humeur autant à titre curatif par leur action sédatrice des états d'agitation que préventif dans les désordres thymiques récidivants. Les troubles affectifs bipolaires relèvent sur le plan neurobiologique d'une insuffisance dans le contrôle sérotoninergique des stimuli noradrénergiques centraux. L'expression clinique des troubles bipolaires est complexe et certains auteurs vont jusqu'à distinguer jusqu'à huit formes cliniques différentes [14,

### **Classification :**

Les sels de lithium constituent le chef de file de cette classe qui comprend également des anticonvulsivants normothymiques Les sels de lithium

Anticonvulsivants normothymiques Carbamazépine (Tégretol®)

Dérivés de l'acide valproïque : valpromide (Depamide®) et divalproate de sodium (Depakote

Lamotrigine (Lamictal

### **Effets indésirables :**

*Lithium* Il a été observé des troubles psychiques, des tremblements, des troubles digestifs, des syndromes polyuropolydypsiques, des goitres isolés ou associés à une hypothyroïdie, des prises de poids, des hyperglycémies, des effets dermatologiques, et des troubles de repolarisation avec aplatissement des ondes et élargissement du segment QT. La fonction

---

rénale doit être surveillée. *Carbamazépine* Elle est susceptible de provoquer des nausées, des vomissements, un rash, un prurit, une rétention hydrique, des vertiges, une diplopie, des céphalées, une somnolence. La carbamazépine est assez fréquemment responsable d'hyponatrémie suffisamment sévère pour déclencher des crises d'épilepsie.

*Dérivés de l'acide valproïque* Leur administration expose à des troubles digestifs, une asthénie, voire une somnolence, une prise de poids, une alopécie dose dépendante. En association avec les neuroleptiques, il est observé des allongements du segment QT. *Lamotrigine* L'instauration du traitement doit être progressive en raison de troubles cutanés potentiellement graves avec le risque d'apparition d'un syndrome de Lyell .

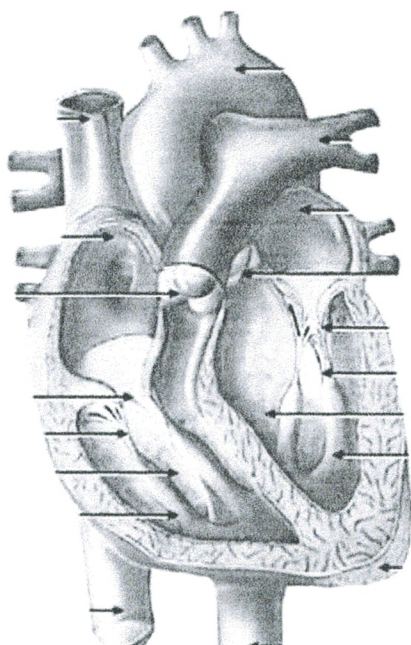
# Cardiotoxicites des psychotropes

## 1/cœur et l'électrocardiogramme :

### Rappels anatomiques :

Le coeur est un organe essentiel à la vie, il propulse le sang dans tout le corps et maintient la pression sanguine dans les poumons et la circulation générale. Le coeur repose dans la cavité thoracique, où il se situe dans le médiastin,

entre les poumons et est compartimenté en oreillettes et ventricules .



### b/électrocardiographie

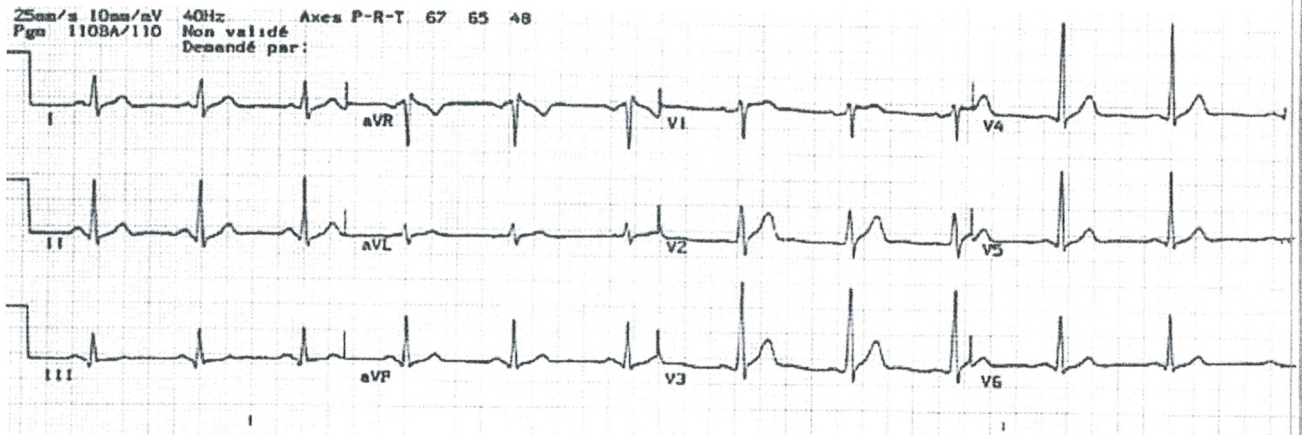
Vers 1880, Marey et Waller montrèrent que l'activité électrique du coeur, découverte quelques années plus tôt, pouvait être suivie à partir de la peau.

Vers 1890, Einthoven réalisa le premier enregistrement cardiographique. Les liquides et les tissus corporels sont de bons conducteurs de l'électricité, aussi l'activité électrique dans le coeur peut être détectée en plaçant des électrodes

sur le torse du patient. Celles-ci mettaient en mouvement un mince fil d'argent tendu entre les pôles d'un gros aimant ; ces déflexions étaient enregistrées sur du papier photographique qui se déroulait face à un rayon lumineux.

Le principe de l'électrocardiogramme actuel est proche de celui d'Einthoven et enregistre l'activité électrique du cœur apportant ainsi des renseignements sur :

- le volume des cavités cardiaques,
- l'existence de souffrance du muscle cardiaque,
- l'existence d'anomalies de l'excitabilité et de la conduction



Un ECG normal (<http://www.besançon-cardio.org/multimedia/ch03/ch03-leads4..htm>).

## 2/Toxicité rythmique des psychotropes :

Les troubles du rythme sont de deux types :

- soit une anomalie dans la formation des impulsions,
- soit un trouble de conduction. Les troubles de la répolarisation sont susceptibles de se manifester lors de prescription de médicaments psychotropes surtout chez les patients présentant un terrain propice à l'apparition de ces arythmies. D'après Girardin, plus de 30 % des patients hospitalisés en milieu psychiatrique présentent des anomalies électrocardiographiques. Ces troubles sont jugés cliniquement majeurs et l'allongement de l'espace QT représente l'anomalie rythmique la plus fréquente chez ces patients.

### A/Facteurs de risques :

Le sexe : Les femmes ont un risque plus élevé de développer des arythmies cardiaques. Ceci s'explique tout d'abord par

le fait que le QT, comme nous l'avons vu précédemment, est physiologiquement plus long chez la femme que chez l'homme. De plus, la fréquence cardiaque de la femme est supérieure à celle de l'homme. Enfin, il a été évoqué quelques facteurs hormonaux mais cela n'a pas été véritablement confirmé.

Une prédisposition génétique : Il existe des patients prédisposés à développer des troubles du rythme, par exemple les patients souffrant d'un QT long congénital : nous y reviendrons un peu plus loin.

Des antécédents cardiovasculaires : Citons par exemple des épisodes de bradycardie.

Les troubles électrolytiques: L'hypokaliémie, l'hypomagnésémie peuvent être favorables à la survenue d'arythmies ventriculaires.

La polymédication: Elle favorise bien évidemment, du fait des possibles interactions médicamenteuses (qu'elles soient d'ordres pharmacocinétique ou pharmacodynamique), l'apparition *des troubles* du rythme cardiaque. De même, certaines associations médicamenteuses peuvent avoir un effet additif (par exemple, association de deux médicaments allongeant l'intervalle QT). Nous y reviendrons dans la partie surveillance.

Une altération de la fonction rénale: Une insuffisance rénale pourra entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques de psychotropes, c'est-à-dire une exposition plus importante aux médicaments et donc un risque toxique plus élevé. Dans ce cas, les posologies seront adaptées en fonction de la capacité d'élimination du patient.

La toxicomanie: La méthadone, traitement de substitution utilisé dans le cadre d'une addiction, est composée d'un mélange d'énantiomère R et S :

- l'énantiomère R est actif, non toxique,
- l'énantiomère S est inactif mais possède des propriétés toxiques et notamment cardiotoxiques (allongement de l'espace QT). Les psychotropes et la méthadone présentent un effet cumulatif. La toxicomanie représente donc un facteur de risque que l'on peut qualifier d'indirect. Ces éléments favorisent les effets proarythmogènes des psychotropes. Il est important de signaler que l'apparition d'un trouble du rythme est rarement due à un médicament seul mais à la potentialisation sur un terrain à risque

## **B/Les troubles électrolytiques :**

### **1 :L'effet stabilisant de membrane :**

#### **-Généralités :**

Cet effet se manifeste essentiellement lors d'une intoxication médicamenteuse aiguë aux psychotropes (ingestion massive dans le cadre d'une tentative de suicide par exemple). Il est également appelé effet « quinidine like ». En

effet la quinidine, isomère de la quinine (utilisée comme antipaludéen et extraite du quinquina) permet de combattre certains troubles du rythme cardiaque en stabilisant la membrane de la cellule cardiaque, entraînant par là même une diminution de l'excitabilité de ces cellules et un ralentissement de la conduction de l'influx nerveux à l'intérieur du coeur. Les mêmes symptômes peuvent se manifester lors de traitements chroniques au long cours.

#### -Psychotropes en cause :

Les antidépresseurs polycycliques (tricycliques et tétracycliques) sont les principaux responsables de l'effet stabilisant de membrane, et plus particulièrement l'imipramine, la clomipramine... D'autres cas ont été rapportés avec le lithium. On constate chez les patients manifestant cet effet stabilisant de membrane, la présence fréquente d'une coprescription d'acide valproïque sans qu'une explication rationnelle du mécanisme d'action de ce dernier n'ait pu être donnée.

Les antipsychotiques neuroleptiques, présentent aussi un risque d'effet stabilisant de membrane .

#### -Mécanisme d'action :

Les antidépresseurs vont inhiber le courant entrant sodique de la phase 0 du potentiel d'action, d'une part, et inhiber le courant calcique entrant de la phase 2 du potentiel d'action, d'autre part. Ces 2 actions auront donc pour conséquence :

- un effet chronotrope négatif, c'est-à-dire diminution de la fréquence cardiaque
- un effet inotrope négatif, c'est-à-dire diminution de la contractilité myocardique ;
- un effet dromotrope négatif, c'est-à-dire diminution de la conduction intracardiaque.

Conséquences sur le potentiel d'action et l'électrocardiogramme L'ingestion massive d'antidépresseurs ou l'administration au long cours se traduit au niveau du potentiel d'action par :

- une diminution de la vitesse d'ascension ;
- un allongement de la durée ;
- un ralentissement de la vitesse de propagation ;
- une prolongation de la période réfractaire (cette période correspond à la durée qui succède immédiatement à l'activité du muscle cardiaque pendant laquelle les cellules ne sont pas stimulables : c'est la période de repolarisation) ce qui se traduit au niveau de l'électrocardiogramme, par :
- un aplatissement de l'onde T ;



- un allongement de l'espace QT ;
- un élargissement du complexe QRS – un allongement et un élargissement de l'onde P

### -Risques évolutifs :

Pour prévoir l'évolution de l'effet stabilisant de membrane aigu ou chronique sévère, il faut considérer la durée du complexe QRS :

- durée inférieure à 100 millisecondes : il existe un risque faible de complications ;
- durée comprise entre 100 et 160 millisecondes : apparition de convulsions dans 30 % des cas et apparition de troubles du rythme ventriculaire dans 10 % des cas ;
- durée supérieure à 160 millisecondes : des troubles du rythme ventriculaire apparaîtront dans un cas sur deux. Ces troubles du rythme ventriculaire comprennent les torsades de pointes, les fibrillations ventriculaires .

## 2-Syndrome du QT long

### -Généralités :

Les premières observations d'allongement de l'intervalle QT à l'ECG secondaire à la prise de certains médicaments datent des années 1960, et depuis une quantité croissante de médicaments a été associée à cet effet. D'autre part, l'allongement du QT constitue actuellement la cause la plus fréquente de retrait de médicament du marché ou de restriction d'usage. Citons par exemple la thioridazine (Melleril®), neuroleptique utilisé dans la schizophrénie, qui a été retirée du marché en 2005 alors qu'elle y était entrée en 1959 (elle est donc restée plus de 40 ans à disposition des prescripteurs alors qu'elle possédait des effets cardiaques notables).

### Psychotropes incriminés :

#### *Antipsychotiques neuroleptiques*

- phénothiazines (chlorpromazine, cyanemazine, levomepromazine, trifluopromazine, thioridazine)
- butyrophénones (sulpiride, tiapride, amisulpride, halopéridol, pimozide)

#### *Les autres psychotropes*

- antidépresseurs tricycliques
- S-méthadone

Le risque est plus faible avec les antipsychotiques non neuroleptiques.

Le site [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org) fournit une liste actualisée des médicaments susceptibles d'allonger le segment QT.

### -Conséquences sur l'électrocardiogramme

Un QT long acquis est confirmé si :

- chez une femme le QT corrigé est supérieur à 470 millisecondes
- chez un homme, le QT corrigé est supérieur à 450 millisecondes.

### -Diagnostic différentiel :

*Le syndrome du QT long congénital :*

Le syndrome du QT long congénital est dû à des défauts dans les structures cellulaires du muscle cardiaque : mutations des canaux ioniques sodiques mais surtout des canaux ioniques potassiques  $I_{Kr}$ . Il est donc la conséquence d'une anomalie génétique. L'électrocardiogramme présente un allongement idiopathique de l'intervalle QT. Cet allongement peut conduire à des torsades de pointe. Cliniquement, le patient présente des vertiges, des palpitations, malaises voire des syncopes. Prenons le cas d'un patient auquel on instaure un traitement psychotrope et pour lequel aucun examen pré thérapeutique n'a été effectué. À un temps t après le début de son traitement, le cardiologue effectue un électrocardiogramme : il observe alors un allongement de l'intervalle QT dont on ne peut pas connaître l'origine congénitale ou consécutive à la prise médicamenteuse. Il est important de faire un électrocardiogramme avant la mise en place d'un traitement psychotrope pour détecter un QT long congénital ; 2) pour éviter chez un patient à risque certains psychotropes susceptibles d'allonger l'espace QT

Bloc de branche gauche :

Avec l'âge, la branche gauche du faisceau de His du coeur peut subir des lésions : la conduction est alors ralentie ou interrompue. Le courant emprunte un chemin de secours qui est le faisceau de Purkinje. Ce dernier parcours étant plus long, la dépolarisation ventriculaire se trouve allongée, le complexe QRS sera élargi et par conséquent le QT artificiellement augmenté.

Prenons le cas d'un patient d'une cinquantaine d'années sous traitement psychotrope. Le clinicien, qui observe un allongement de l'espace QT lors d'un examen de contrôle, ne peut conclure, en l'absence d'ECG pré thérapeutique, si l'allongement du QT est secondaire au seul bloc de branche ou majoré par le traitement. L'importance de l'examen pré thérapeutique est primordiale.

### 3-Torsades de pointes

-Généralités :

Les torsades de pointes sont une des causes de diminution de l'espérance de vie chez les schizophrènes. En effet ces derniers connaissent une diminution de l'espérance de vie de 20 %

par rapport à la population générale. Elles représentent des complications du syndrome du QT long et du syndrome stabilisant de membrane . Les torsades de pointes correspondent à des arythmies ventriculaires qui peuvent dégénérer en fibrillation ventriculaire et aboutir à une mort subite dans 10 à 17 % des cas. L'effet est dose dépendant.

-Mécanisme d'action :

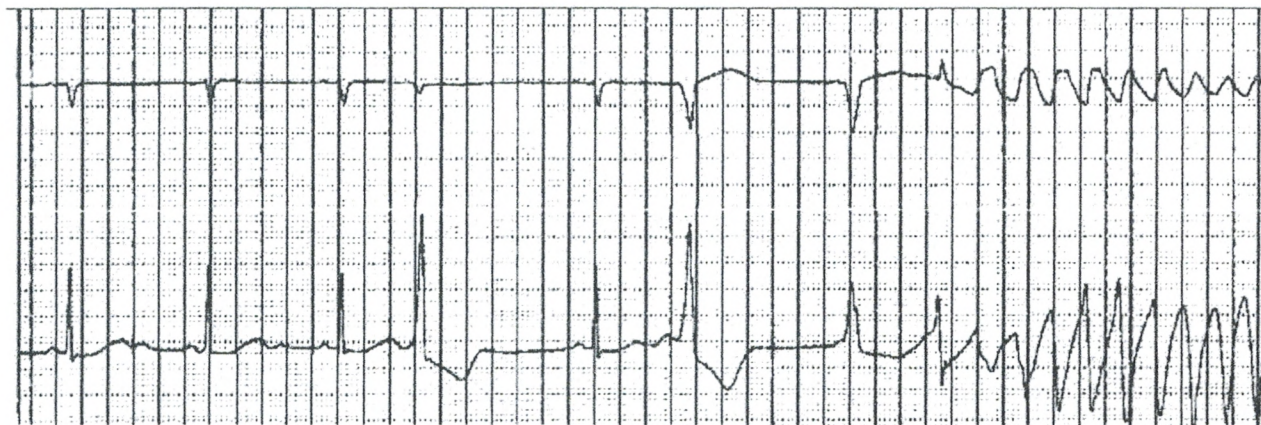
L'allongement de l'espace QT crée une instabilité électrique au niveau cellulaire qui se traduit par une dépolarisation précoce, avant la fin même de la phase de repolarisation, et de même niveau que celle observée sur le schéma précédent (early afterdepolarization ou EAD). Des extrasystoles ventriculaires (c'est-à-dire des contractions prématurées des ventricules) aboutissant à une torsade de pointe sont générées, cette dernière pouvant se compliquer par des contractions rapides, désorganisées et inefficaces des ventricules cardiaques : la fibrillation ventriculaire. Il n'existe pas de linéarité entre le QT corrigé et l'apparition de torsades de pointe mais il existe une valeur prédictive de survenue : QT corrigé supérieur à 500 millisecondes et un QT corrigé augmenté de plus de 60 millisecondes par rapport au QT mesuré sur l'ECG avant introduction de traitement .

-Conséquences sur l'électrocardiogramme :

Avant l'apparition des torsades de pointes, on observe souvent à l'électrocardiogramme des intervalles RR longs, et parfois même des ondes T et U géantes.



. Illustration d'un électrocardiogramme dégénérant en torsades de pointes (<http://www.lfhk.cuni.cz/anglicka/hughes/html/Qtinterval/html/Qtrepeat.htm>).



torsades de pointes typiques, avec rotation progressive de l'axe du vecteur de l'onde QRS survenant dans le cadre d'un QT long ; B : QT extrêmement allongé avec ondes U anormales (QTU = 640 ms), prémonitoire d'un épisode de torsades de pointes chez une femme de 70 ans traitée au long cours par l'halopéridol. La torsade est précédée d'extrasystole ventriculaire (flèche) ([http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf\\_f/2007/2007-40-056.pdf](http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_f/2007/2007-40-056.pdf)).

## **C-Clinique :**

### **1-Syndrome stabilisant de membrane :**

Le délai entre la prise de psychotropes et l'apparition des premiers symptômes est de 6 heures en moyenne. Tous les organes seront atteints : défaillance multiviscérale avec convulsions, syndrome de détresse respiratoire aiguë, hypokaliémie, acidose métabolique associés à des troubles neurologiques et vasculaires qui reflètent le fait que les psychotropes inhibent la recapture de certains neurotransmetteurs.

### **2-QT long acquis :**

Dans le cadre d'un QT long acquis, le patient peut ne ressentir aucun symptôme et les anomalies rythmiques peuvent longtemps rester silencieuses (parfois des années en l'absence d'examen cardiaques) et n'être révélées que par des palpitations (extrasystoles) ou par un épisode de syncope. Le risque léthal est non négligeable au vu des complications d'où l'importance de la prévention, de la surveillance et du dépistage. Des premiers symptômes tels que des palpitations, des vertiges, voire même des syncopes doivent être pris en compte. Ces dernières résultent du fait que le cœur ne bat plus efficacement, qu'il existe donc un défaut d'apport sanguin au cerveau et une alimentation insuffisante en oxygène, ainsi le

patient connaît une perte soudaine de conscience. Dans le syndrome du QT long congénital, les symptômes sont semblables à ceux du QT long acquis. Cependant ces symptômes vont préférentiellement se déclarer lors d'une peur, d'un effort violent ce qui amènera souvent le patient à consulter un cardiologue.

### 3-Torsades de pointes :

Les signes cliniques sont identiques à ceux qui se manifestent lors des QT long acquis .

### **Prise en charge :**

#### Syndrome stabilisant de membrane :

Un traitement d'urgence avec injection de sels molaires de sodium sous surveillance cardiovasculaire est instauré car le pronostic vital est souvent engagé. On utilise en plus un traitement évacuateur qui permet d'éliminer le toxique au niveau gastro-intestinal : du charbon activé ou de lavages gastriques.

#### QT long et torsades de pointes :

Les médicaments en cause (psychotropes en particulier) sont arrêtés. Il est important de contrôler les facteurs aggravant le risque, de corriger l'hypokaliémie (rétablir la kaliémie entre 4,5 et 5 mmol/L) et/ou l'hypomagnésémie (à l'aide de sulfate de magnésium). Les autres traitements relèvent de la prise en charge en urgence en service de réanimation

#### Fibrillation ventriculaire :

À ce stade, la seule solution est le choc électrique (ou le massage cardiaque), accompagné d'une ventilation assistée. Compte tenu de la prévalence élevée d'anomalies électrocardiographiques et de mort subite plus élevée chez les patients psychiatriques, des mesures de prévention et de surveillance sont indispensables lors de la prise en charge thérapeutique de ces patients

### **D/Prévention et surveillance :**

La notion de « prévention » est définie par l'Organisation mondiale de la santé, qui distingue :

- la prévention primaire qui est l'ensemble des moyens mis en oeuvre pour empêcher l'apparition d'un trouble, d'une pathologie ou d'un symptôme. Elle vise à informer la population (éducation sanitaire)
- la prévention secondaire qui vise la détection précoce des maladies, dans le but de les découvrir à un stade où elles peuvent être traitées ;
- la prévention tertiaire qui tend à éviter les complications dans les maladies déjà présentes.

Le terme de « surveillance » renvoie au contrôle du respect des différentes recommandations

(prescription, délivrance, administration, contre-indications, effets indésirables...) émises vis-à-vis d'un traitement, par exemple. Dans le cas du médicament, une évaluation du rapport bénéfice/ risque est alors continuellement vérifiée, afin de justifier de l'action bénéfique ou non d'un produit. Ainsi, la prévention et la surveillance thérapeutique reposent sur la réalisation d'un bilan préthérapeutique pour détecter les sujets à risque et vérifier l'absence d'interactions. La combinaison de plusieurs médicaments peut entraîner un accroissement des effets secondaires par des interactions pharmacocinétiques et pharmacologique.

### -Choix des thérapeutiques :

Vérification d'absence d'interactions pharmacocinétiques :

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses en particulier au niveau métabolique, par modulation de l'activité des cytochromes responsables des transformations et donnent lieu à des effets cliniquement significatifs. Les substances inhibitrices diminuent l'activité des cytochromes (CYP) et par conséquent, provoquent l'augmentation des taux sériques des psychotropes avec majoration des effets indésirables. Ce mécanisme résulte d'une affinité de la substance inhibitrice pour le CYP considéré, qui est supérieure à celle de la substance inhibée. En fonction de leur degré d'affinité pour un CYP donné, certains médicaments peuvent, dans ces conditions, se comporter comme des inhibiteurs du métabolisme de médicaments moins affins, mais aussi avoir leur métabolisme inhibé par d'autres médicaments plus affins. Et inversement des médicaments inducteurs du cytochrome provoquent une inefficacité du traitement initial, par augmentation de l'activité de celui-ci. De plus, l'induction est progressive et cet effet disparaît progressivement à l'arrêt du traitement. Il est à noter que certains médicaments agissent à la fois comme un inducteur (ou un inhibiteur) et un substrat. C'est le cas, par exemple, de la carbamazépine qui agit sur le CYP 3A4 et induit alors son propre métabolisme d'où le risque de chute de ses taux plasmatiques lors de son administration prolongée. La plupart des psychotropes, de même que des antimicrobiens, des antiarythmiques... sont métabolisés essentiellement au niveau des isoenzymes hépatiques 1A2, 2D6 et 3A4 .Cytochrome1A2 Le traitement des épisodes dépressifs majeurs (notamment dans le cadre de troubles bipolaires) résulte souvent de l'association d'un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine (ISRS) et d'un neuroleptique pour laquelle il convient d'être prudent. L'efficacité de l'association olanzapine-fluoxétine a été prouvée, contrairement à l'association du neuroleptique avec la fluvoxamine qui est un inhibiteur enzymatique et perturberait l'action de l'olanzapine par exemple. L'alcool et le tabac interagissent fortement avec les psychotropes et peuvent

perturber leurs actions et déséquilibrer un traitement jusque-là efficace et bien toléré. Cytochrome 2D6 La fluoxétine subit son métabolisme hépatique au niveau du CYP 2D6, comme celui des antidépresseurs tricycliques et des autres antidépresseurs ISRS.

Un traitement associant la fluoxétine, inhibiteur enzymatique de ce cytochrome, doit inciter à ajuster la posologie minimale efficace du médicament associé (et métabolisé par le même CYP), surtout si celui-ci possède une marge thérapeutique étroite. C'est le cas de la flécainide, de la carbamazépine ou des antidépresseurs tricycliques. Cytochrome 3A4

L'enzyme quantitativement la plus importante au niveau hépatique est le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Il représente une voie majeure d'élimination des médicaments et une source très importante de variabilité par le biais des interactions médicamenteuses. Ces cytochromes diminuent l'action de nombreux médicaments. La conduite à tenir est alors une surveillance clinique et électrique appropriée et une réduction posologique si nécessaire.

#### **-Conséquences pratiques :**

En cas de prescription d'une association médicamenteuse, il convient de vérifier la présence d'inducteurs ou d'inhibiteurs enzymatiques. Ces associations peuvent se révéler problématiques dans le cas où la marge thérapeutique du médicament associé est étroite. Ainsi, pour contrebalancer l'effet de l'interaction, il est recommandé de modifier les posologies des médicaments associés à un inducteur ou à un inhibiteur et de compléter éventuellement par des mesures des concentrations plasmatiques Interactions pharmacodynamiques.

- **Les interactions pharmacodynamiques** : sont d'ordre mécanistique, ce qui signifie que les effets d'une substance peuvent être potentialisés ou inhibés par un autre produit Toutes les substances qui interfèrent avec les neuromédiateurs vont modifier la sémiologie de certaines affections psychiatriques. Cet aspect doit être pris en compte dans la pratique quotidienne. Bien sûr, il s'agit essentiellement du problème de la co-administration de plusieurs psychotropes mais d'autres médicaments comme par exemple, les triptans, agonistes sérotoninergiques 5HT1D susceptibles d'être utilisés dans les crises de migraines et l'algie vasculaire de la face vont provoquer des hyperactivités de la transmission sérotoninergique. --

-**Considérations générales** : Lors du choix du traitement, le médecin doit tenir compte des connaissances théoriques sur :

- l'efficacité des diverses molécules et connaissance de leurs effets secondaires,
- le respect des contre-indications,

- le terrain (âge du patient, pathologies somatiques et psychiatriques et antécédents...),
- les traitements associés. De plus, le médecin, en coordination avec le pharmacien, doit s'assurer, de :
  - avoir une bonne alliance avec le patient et sa famille (connaissance de la pathologie et du traitement) ;
  - toujours débiter par une monothérapie avec le traitement efficace le mieux toléré ;
  - limiter les coprescriptions et réaliser un sevrage des drogues (alcool, anxiolytiques, hypnotiques, morphiniques) ;
  - contrôler les traitements associés ainsi que l'emploi de doses adéquates de médicaments ;
  - préconiser des posologies progressivement croissantes, les doses minimales efficaces, et déterminer une durée suffisante de traitement avant de conclure à une éventuelle inefficacité ;
  - prévenir le malade que l'amélioration peut être longue à se manifester.

En cas de non-réponse au traitement ou de rechute, il faut bien évidemment prendre en compte les risques de nonobservance du traitement ou de posologie insuffisante

**Bilan thérapeutique en rapport avec le risque de QT Long** : La mise en place d'une thérapeutique psychotrope doit s'accompagner d'un bilan préthérapeutique et d'un suivi biologique et cardiaque.

**Préthérapeutique** : Taille, poids, tour de taille et indice de masse corporelle (IMC)

*a-Antécédents familiaux :*

- Malaise, syncope, mort subite,
- Syndrome du QT long congénital,
- Maladie coronarienne...

*b-Antécédents personnels :*

- Palpitation, syncope, malaise, perte de connaissance, arythmie...
- Consultation chez un cardiologue,
- Maladie coronarienne,
- Exploration d'enquête génétique...
- Facteurs de risque : obésité, diabète, tabagisme, hypertension artérielle, dyslipidémie

*Examen clinique complet et notamment :*

- *cardiaque* : mesure de la fréquence cardiaque chez le patient en décubitus dorsal, de la tension artérielle avec la recherche d'orthostatisme, auscultation cardiaque à la recherche de bruits anormaux
- recherche de signes de déshydratation



Examen périphérique veineux, artériel et cardiovasculaire;

Les paramètres seront notés dans le dossier du patient ;

Bilan biologique orienté (association médicamenteuse) :

– Ionogramme : la présence d'une hypokaliémie, facteur de risque majeur de torsades de pointes médicamenteuses, implique la supplémentation en potassium. Toute situation clinique pouvant générer des troubles électrolytiques, telles que les diarrhées, vomissements, ou prise de diurétiques par exemple, fera l'objet d'une surveillance accrue ;

– recherche d'une hypomagnésémie

Bilan métabolique

Le bilan métabolique consiste à rechercher la présence éventuelle d'un syndrome métabolique. Il ne s'agit pas d'une maladie spécifique, mais d'un ensemble de facteurs de risque de l'athérosclérose qui accroissent entre autres le risque de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral. Les patients sont exposés à une telle situation lorsqu'au moins 2 des facteurs de risques suivants sont présents en association :

– Obésité abdominale (contrôlée grâce au calcul de l'IMC ou indice de masse corporelle) et un tour de taille supérieur à 80 cm chez la femme et 94 cm chez l'homme.

– Taux sanguin de triglycéride anormalement élevé (soit un taux  $\geq 1,7$  mmol/L)

– Hypertension artérielle (soit des valeurs  $\geq 140/90$  mmHg)

– Faible taux de HDL-cholestérol (soit un taux  $\leq 1$  mmol/L)

– Glycémie élevée (soit une valeur  $\geq 6,1$  mmol/L).

– Electrocardiogramme (ECG) : doit être réalisé avant de débiter un traitement avec des médicaments prolongeant le QT aux doses thérapeutiques ou qui ont été rapportés comme induisant des torsades de pointes. L'ECG doit être renouvelé après le début du traitement pour une nouvelle mesure du QTc.

– Contrôles des traitements non psychotropes en cours (risque d'interactions médicamenteuses) susceptibles d'entraîner une bradycardie marquée ( $\leq 55$  battements/ min), un ralentissement de la conduction cardiaque ou encore un allongement de l'intervalle QT.

– Il est à noter une augmentation du risque de torsades de pointes lorsqu'on cumule deux médicaments susceptibles d'allonger le QT. Ces médicaments appartiennent à des classes thérapeutiques variées telles que des antimicrobiens, des antifongiques, des antiviraux, des antiarythmiques. ou encore des psychotropes .

**Per-thérapeutique**

– Extrasystole, pouls, tension artérielle en décubitus et en orthostatisme.

– ECG

– Bilan biologique (ionogramme, bilan hépatique) et métabolique (triglycérides, cholestérolémie, HDL, LDL, glycémie).

**Dosage sanguin** : Le dosage sanguin des médicaments psychotropes permet de prédire une relation entre les effets thérapeutiques attendus et l'apparition d'éventuels effets secondaires d'une part, et les concentrations optimales à mettre en place, d'autre part. De plus, un contrôle plasmatique des neuroleptiques notamment permet de s'assurer de la bonne observance du traitement.

### **Suivi thérapeutique :**

En cas de non-réponse au traitement il est nécessaire de prendre en compte différents paramètres tels que– l'observance du traitement : ainsi, l'efficacité et la tolérance d'un traitement médicamenteux psychotrope reposent sur le respect des modalités de prises, prescrites par le médecin. Le patient doit alors connaître et comprendre son traitement ;

– l'emploi de doses inadéquates face à d'éventuelles interactions médicamenteuses ou à un surdosage ou à un sous dosage.

Attention : diminuer une posologie dans le but de réduire un effet indésirable peut entraîner une rechute ; et l'augmenter, au contraire, peut accroître la réponse au traitement mais s'avérer dangereux ;

– variabilité interindividuelle (facteurs physiologiques : âge, grossesse ; alimentation ; caractères génétiques...).

Ces facteurs modifient alors l'équilibre entre la dose administrée et la concentration circulante

### **Cas particulier du lithium :**

Un traitement par le lithium dont les concentrations plasmatiques doivent être comprises entre 0,5 et 0,8 mmol/L avec une forme galénique à libération immédiate et entre 0,8 et 1,2 mmol/L avec une forme à libération prolongée, nécessite une surveillance particulière et régulière dès l'instauration du traitement et ce jusqu'à une concentration efficace (obtenue grâce à une posologie optimale). Elle est complétée par la mesure de lithiémie intra-érythrocytaire en cas de manifestations d'effets secondaires ou d'intoxications. Néanmoins, une modification de la fonction glomérulaire ou de la résorption tubulaire est susceptible de modifier l'élimination rénale du lithium (il y a une corrélation entre les mouvements de sodium et de lithium) avec un risque de surdosage. De plus, certains traitements augmentent la résorption tubulaire du lithium et par conséquent augmentent la lithiémie, il s'agit de certains diurétiques (furosémide), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des AINS

(antiinflammatoires non stéroïdiens), et des psychotropes comme l'halopéridol, la carbamazépine, la phénytoïne... Un régime désodé a la même conséquence sur la résorption du lithium. Une accumulation du lithium entraîne des risques de toxicité neurologique mais aussi cardiaque à l'origine de troubles du rythme (lors d'une insuffisance rénale par exemple). Un suivi électrocardiographique est nécessaire en particulier à chaque changement de posologie.

#### **Autres psychotropes :**

Pour les autres médicaments psychotropes, une corrélation concentration sanguine et effet thérapeutique semble difficile à obtenir du fait de la grande variabilité interindividuelle, qui tient compte notamment des différents objectifs thérapeutiques à atteindre.

Des patients dits « répondeurs » ont cependant pu permettre d'établir une fourchette thérapeutique qui mettrait en évidence des concentrations sanguines anormales d'un patient face à une posologie habituelle constatée chez la majorité des patients. Le dosage sanguin permet dans ce cas de mettre en évidence les particularités pharmacologiques et pharmacocinétiques d'un patient. Cependant, on constate en pratique que le dosage sanguin des psychotropes est peu pratiqué dans la surveillance per thérapeutique (exception faite du lithium) : ce n'est donc pas un suivi de routine.

#### **Arrêt du traitement :**

La survenue de troubles du rythme chez un patient sous psychotrope pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient, conduit à l'arrêt immédiat ou à la réduction de posologie du traitement ou à la substitution par un autre médicament. La substitution d'un traitement antidépresseur tricyclique est possible par :

- un autre antidépresseur tricyclique ou non tricyclique, non IMAO et pourra être immédiate ;
- un IMAO, dans ce cas un délai de 5 jours doit être impérativement respecté.

Après un traitement par antidépresseur non tricyclique ou non IMAO, le passage à un IMAO nécessitera un délai de 35 jours au maximum pour la fluoxétine, par exemple (pour les autres un délai de 5 jours suffira). L'arrêt brutal d'un traitement est difficile à gérer pour la prise en charge thérapeutique du patient psychiatrique, elle devrait rester exceptionnelle surtout ; Avec la mise en place de bilan préthérapeutique susceptible d'éviter les complications cardiaques graves. Le terrain et les antécédents doivent orienter le choix du psychotrope pour le médecin

#### **Surveillance particulière :**

L'utilisation des psychotropes chez les personnes âgées est fréquente, notamment dans les institutions, où sont accueillis les sujets en perte d'autonomie psychique. La Haute autorité de santé (HAS) a publié en juin 2005 des recommandations de bonnes pratiques visant à

prévenir l'iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé. Les principaux objectifs sont de promouvoir les techniques de soins non médicamenteuses et d'éviter les prescriptions inappropriées, systématiques ou prolongées de psychotropes, en particulier de sédatifs et de neuroleptiques. Le traitement psychopharmacologique d'une personne âgée exige du médecin une attention particulière, centrée sur les interactions médicamenteuses dangereuses et les effets indésirables des molécules prescrites qui peuvent être plus marqués que chez l'adulte jeune et qui incitent alors à la prudence. La personne âgée souffre fréquemment de plusieurs affections simultanément (comorbidité), entraînant l'intervention de plusieurs praticiens. La polymédication oblige alors à une évaluation du rapport bénéfice/risque, pour chaque nouvelle prescription notamment de psychotropes. L'âge impose un bilan préthérapeutique, l'utilisation d'une posologie initiale modérée, progressive et contrôlée même en l'absence d'atteinte somatique particulière.

De plus, on constate que le vieillissement conduit à des modifications pharmacologiques (pharmacocinétique et pharmacodynamique, concernant l'effet du médicament sur l'organisme). Les modifications anatomiques et histologiques inhérentes à l'âge entraînent une diminution de la filtration glomérulaire appréciée par la clairance de la créatinine (déterminée par la formule de Cockcroft). On constate également une réduction de la capacité métabolique globale du foie, ce qui augmente la biodisponibilité des médicaments fortement métabolisés par le foie mais aussi une modification du volume de distribution. En vieillissant la masse maigre diminue au profit de la masse grasse, ce qui favorise l'accumulation des médicaments liposolubles tels que les neuroleptiques, les antidépresseurs tricycliques, les benzodiazépines... Cette augmentation du stockage provoque un retard de l'équilibre plasmatique et un retard d'élimination de la molécule.

Pour toutes ces modifications liées à l'âge, l'adaptation des posologies et surtout leur réduction deviennent nécessaires afin de répondre aux variations *interindividuelles de chaque patient*.

## CHAPITRE IV: Partie Pratique

### 1. Introduction :

Le thème de la cardiotoxicité par les antipsychotiques a été traité dans notre pays. et été étudié dans le service de psychiatrie du CHU de Tlemcen par un interne en médecine, où les psychiatres prescrivent souvent des associations d'antipsychotiques. Notre réétude permet de renforcer et de confirmer leur résultat.

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, un lien entre la mort subite et la prise de neuroleptiques a été établi rapidement. Il est apparu récemment que les antipsychotiques peuvent prolonger la durée de l'intervalle QT or un allongement important peut se compliquer de tachycardies ventriculaires polymorphes, les torsades de pointes pouvant être responsables d'une mort subite par fibrillation auriculaire. De nombreuses études ont établi une association statistique entre prise de neuroleptiques et arythmies, mais la preuve du lien causal reste controversée.

Une analyse rétrospective de 49 cas de mort subite par Mehtonen et al. en 1991 montre une corrélation positive entre la prise de neuroleptiques de la famille des phénothiazines et des butyrophénones ou antidépresseurs avec la mort subite. 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. Une étude de Lioret-Loy et al. en 1996, portant sur 51 cas de mort subite a montré une corrélation positive à la prise de neuroleptiques. [69] Enfin, une étude de Ray et al. de 2001 portant sur 1487 cas de mort subite montrait un risque 2.39 fois plus élevé chez les patients sous neuroleptiques. La prévalence du syndrome du QT long, est peu connue. Une étude de Reilly et al. en 2000 donne une fréquence de 8% chez des

patients suivis en psychiatrie hospitalière et ambulatoire. 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.[69] Enfin, dans une étude de Frimas et al., l'évaluation d'un protocole de surveillance cardiologique des patients traités par neuroleptiques montrait une fréquence de 5.3% de QT long. Par ailleurs, une étude de Kitayama en 1999 montrait que chez des schizophrènes, le traitement à très long terme par des neuroleptiques à des doses habituelles prolonge le QTc et la dispersion du QT des patients, mais n'augmente pas la fréquence des torsades de 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 léthal, touchant le plus souvent une population jeune, et pour laquelle une prévention est possible.

## **2. But de l'étude :**

- Le but de cette étude est de prévenir les complications cardiaques liées aux antipsychotiques par une surveillance de la durée de l'intervalle QT.
- Prendre conscience de la gravité de la cardiotoxicité des neuroleptiques par les médecins traitants et le personnel du service de psychiatrie, de ses conséquences, et d'adapter par la suite la surveillance clinique et thérapeutique des patients.

## **3. Matériels et méthodes :**

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

### **Objectifs secondaires :**

- Etudier l'allongement en fonction des facteurs sociodémographiques.
- Cibler l'association la plus cardiotoxique.

### **3.1. 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.

### **3.2. 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).

- Age : 17 à 65 ans.
- Sexe confondu.
- Traitement maintenu pendant minimum 3 semaines.

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

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

#### ***Ont été exclus de l'étude:***

- Sujets présentant une anorexie mentale (origine de troubles ioniques).
- Sujets ayant fait un arrêt de thérapeutique inférieur à 2 mois.
- Sujets âgés de plus de 65 ans.
- 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 mais aussi de nouvelle génération

- \*Les antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine...)

- \*Les antihistaminiques tels que prométhazine, Cétirizine

**Tableau12** : 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

### **3.3. Déroulement de l'étude :**

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

**NB :**

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

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

#### **3.4.1 Lieu d'étude :**

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

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



### 3.4.2 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 :

#### 1-Partie identification :

##### **Données sociodémographiques:**

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

##### **Données sociocomportementales :**

- Habitudes toxiques.

#### 2-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 paracliniques :**

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

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

### **3.5. Matériels utilisés :**

Pour la réalisation des électrocardiogrammes pour les patients inclus dans l'étude, on a utilisé un électrocardiographe à 12 dérivations

Type d'ECG

#### **3.5. 1. Manipulateurs :**

Le manipulateur c'est monsieur *Tahiri Abdallah* .

#### **3.5. 2. Méthode utilisée pour l'enregistrement des électrocardiogrammes :**

Installation du patient :

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

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

- déshabillé le torse du patient.
- 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 :**

- Le patient est allongé sur un chariot
- On a déshabillé le torse du malade, appliqué un gel pour échographie sur la région thoracique ainsi que sur les poignets et les chevilles.
- On a appliqué les électrodes d'enregistrement sur les régions concernées :

#### **4 électrodes en positions standards (normes internationales) :**

R pour right (rouge) : poignet droit

N pour neutre (noire) : cheville droite

F foot (verte) pour: cheville gauche

L pour left( jaune) : poignet gauche

**6 électrodes en positions précordiales :**

V1 :parasternale, 4<sup>ème</sup> espace intercostale droit.

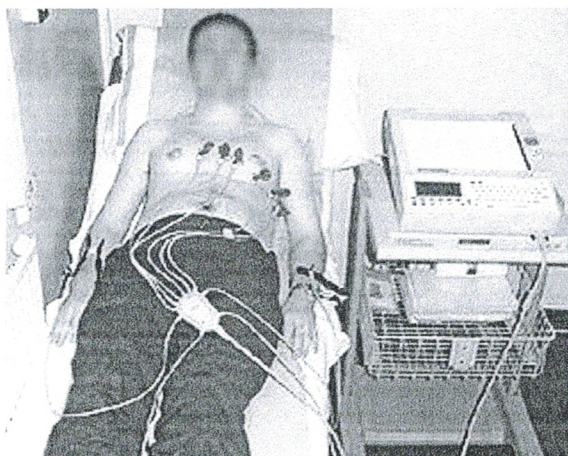
V2 : parasternale, 4<sup>ème</sup> espace intercostale gauche

V3 : entre V2et V4

V4 : 5<sup>ème</sup> espace intercostale, ligne médio claviculaire gauche

V5 : entre V4 et V6

V6 : ligne axillaire, même hauteur que V4.



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

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

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

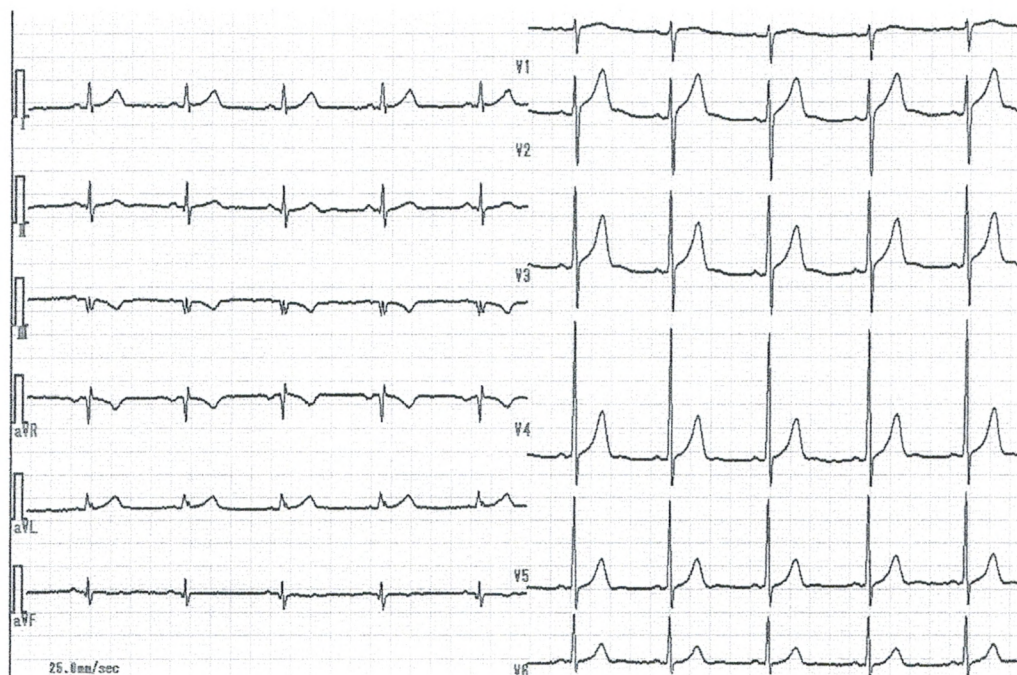
***Pour s'assurer de la qualité de L'ECG obtenu :***

- Ligne de base de bonne qualité
- Onde P positive en D1
- Toutes les dérivations doivent être enregistrées
- Après avoir vérifié tous ces critères : on a débranché l'appareil et le gel est nettoyé par une compresse de la peau du patient.
- Pour chaque patient inclus dans l'étude on a réalisé 2enregistrements avant le début du traitement et après 3 semaines de traitement.

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

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



**Figure 9:** exemple d'un tracé ECG ou les 12 dérivation apparaît

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

1 mm = 0,04 seconde ou 40 ms

2,5 cm = 1 seconde

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

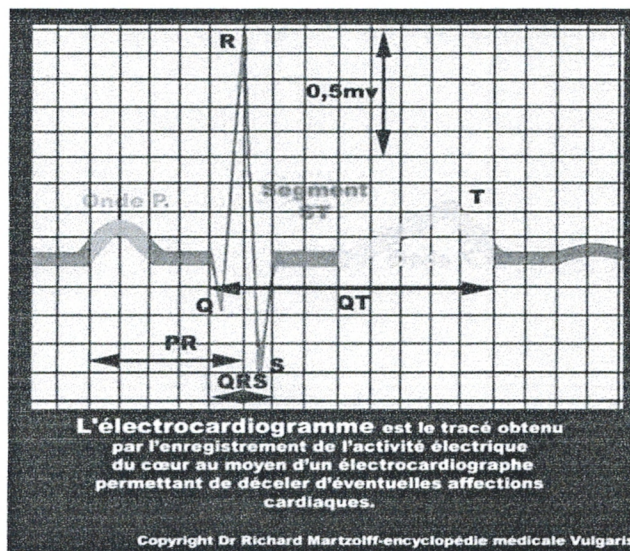
### 3.5. 3. Mesure de la durée de l'intervalle QT :

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

**Méthode de calcul de l'intervalle QT :**

La méthode de référence pour mesurer l'intervalle QT est la méthode de Lepschkin et Surawicz, qui consiste à tracer la tangente à la portion descendante de l'onde T dans la dérivation DII ou V2 sur un enregistrement 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 :

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



**Figure10:** schéma illustrant la technique de mesure de l'intervalle QT.

### 3.6. Traitement statistique des données:

-Résultats :

#### **-1- Introduction :**

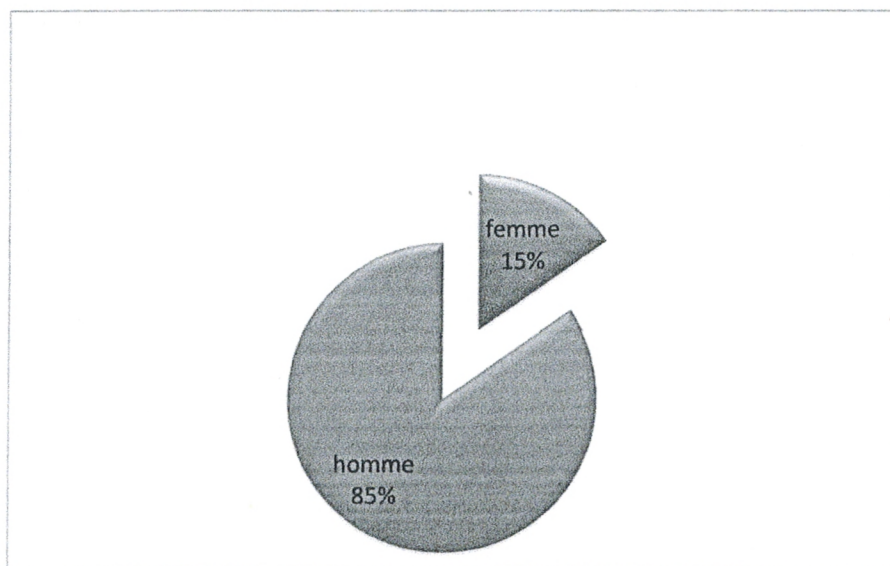
100 patients psychotiques ont été recrutés dans l'étude ,mais beaucoup ont été exclus à différentes causes :

- la mauvaise compliance au traitement
- l'absence au moment de l'ECG de contrôle
- changement de traitement pendant les 3 semaines
- une mauvaise estimation de l'arrêt thérapeutique (arrêt de traitement pendant une période de moins de 2 mois

Au résultat, seul 39 patients ont été inclus dans notre étude.

#### **-2- Caractéristiques Sociodémographiques**

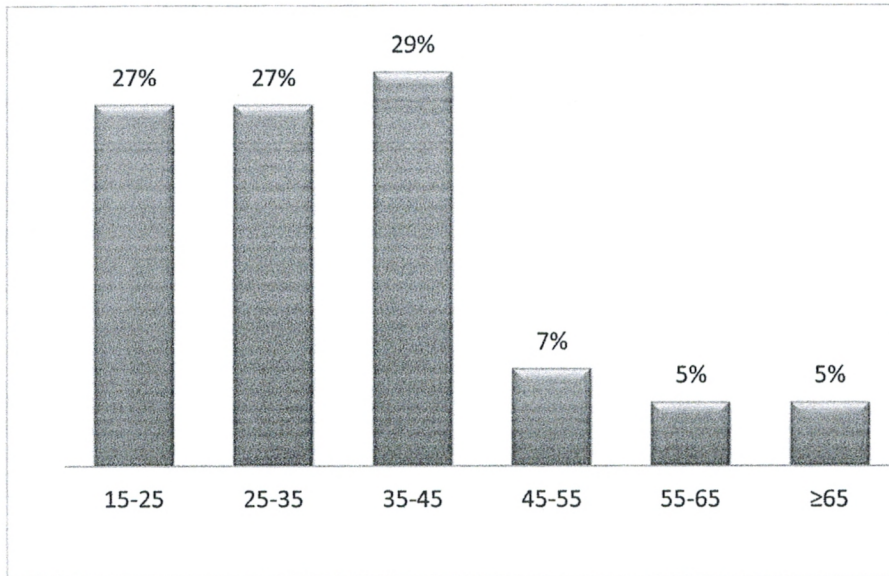
##### ***-2.1- Selon Le Sexe :***



**Figure 11 :** répartition des patients selon le sexe.

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

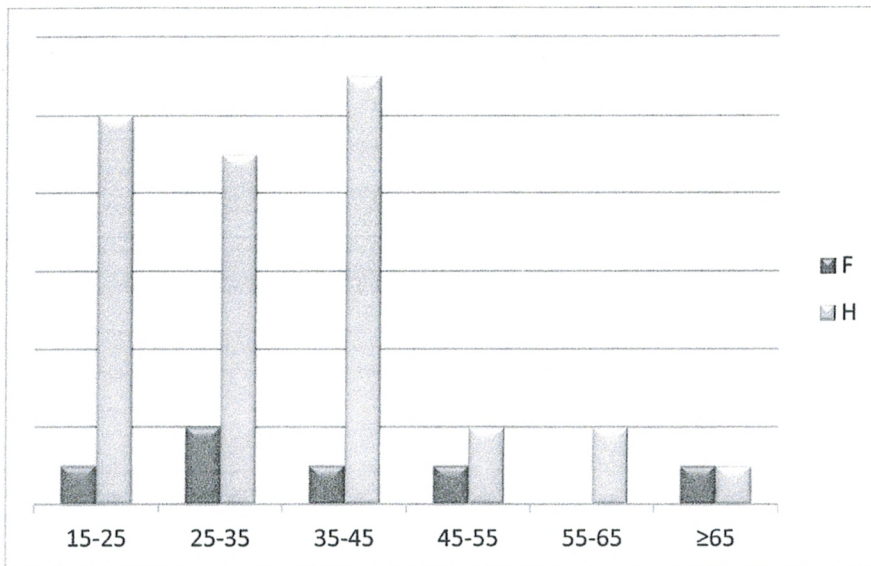
**-2-2- Selon L'âge :**



**Figure 12 :** répartition des patients selon la tranche d'âge.

L'âge moyen de notre population est de  $35,35 \pm 2,82$  ans avec la tranche d'âge prédominante 35-45 ans (29%).

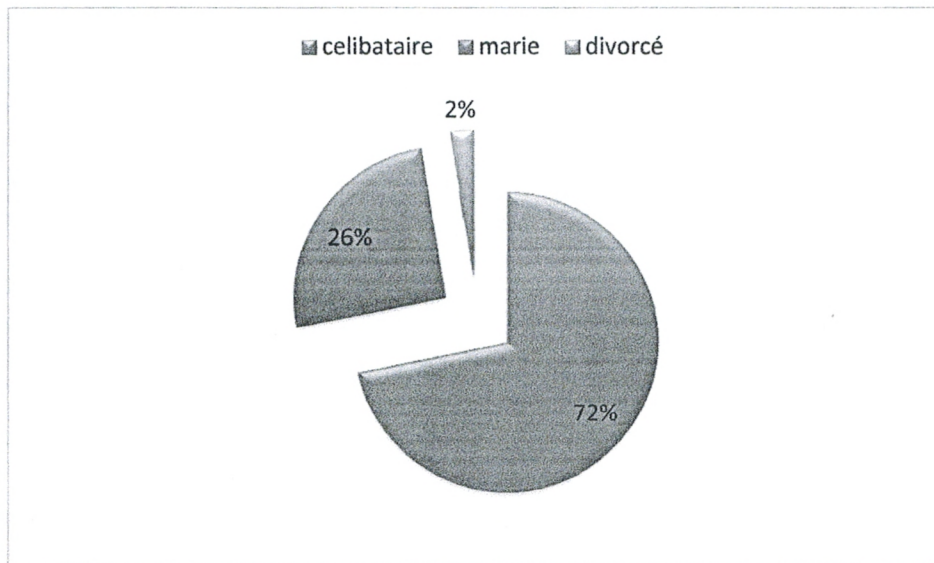
**-2-3-Selon Le Sexe et La Tranche D'âge :**



**Figure 13 :** répartition de la population en fonction du sexe et des tranches d'âge.

La tranche d'âge 35-45ans est prédominante chez les hommes alors celle de 25-35ans est prédominante chez les femmes.

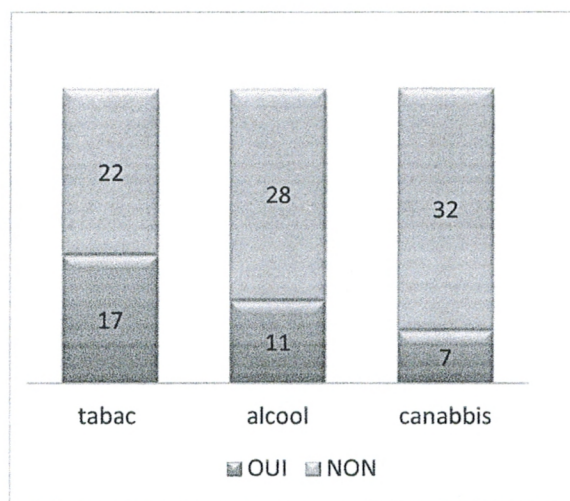
**-2-4-Selon L'état Marital :**



**Figure 14 :** répartition des patients selon l'état marital.

Les célibataires sont majoritaires dans notre étude soit 72% (n=28 patients), 26% (n=10 patients) sont mariés, 2% (n=1 patient) sont divorcés.

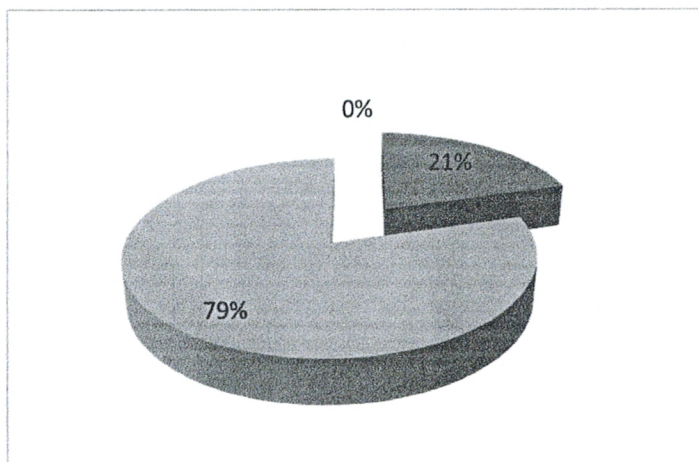
**-2-5-Habitudes Toxiques De La Population :**



**Figure 15 :** répartition des patients selon les habitudes toxiques. 49 % (n=17) des patients utilisent du tabac, 20% (n=7) des patients consomment du cannabis, 31% (n=11) des patients présentent une addiction à l'alcool.



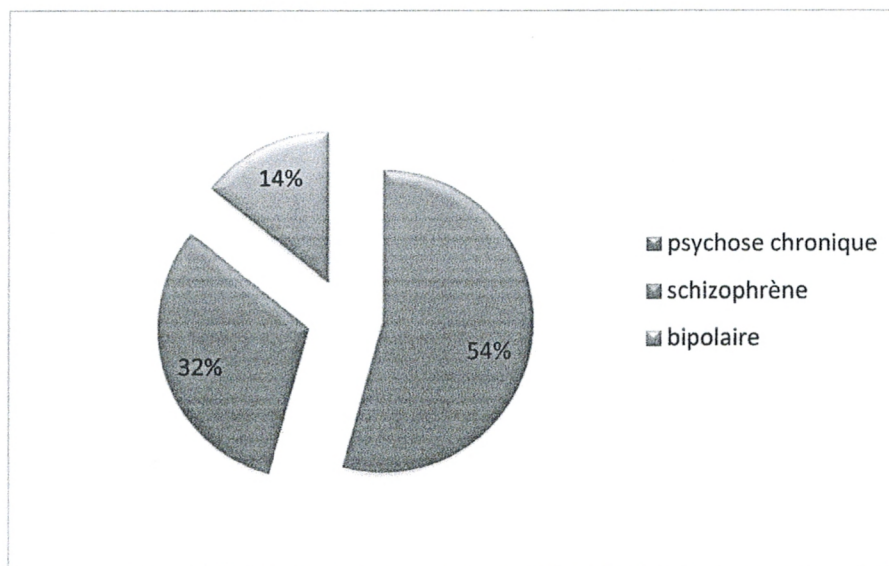
**-2-6-selon la profession :**



À cause de leurs maladies psychotiques 79%des patients sont sans profession.

**-3-Caractéristiques Cliniques Et Thérapeutiques De La Population D'étude :**

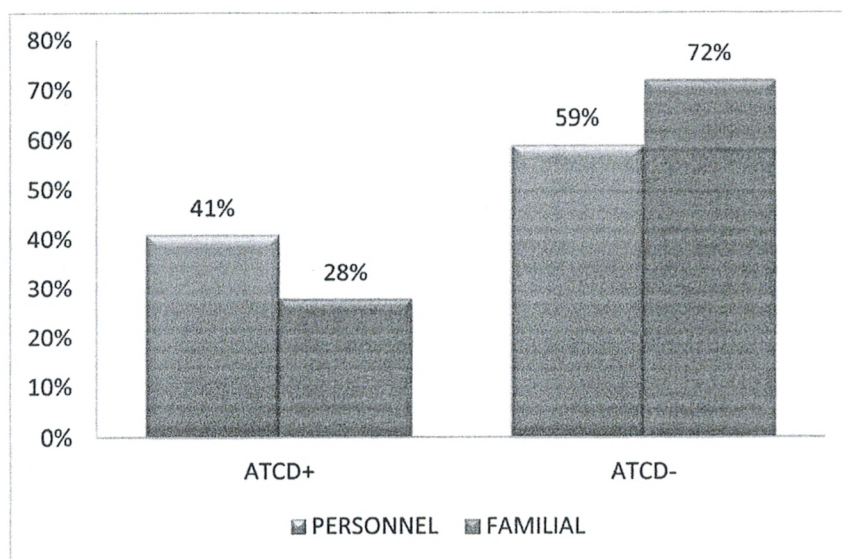
**-3-1-Selon Le Diagnostic:**



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

54%(n=19) des patients inclus dans notre étude sont des psychoses chroniques et 32% sont des schizophrènes.

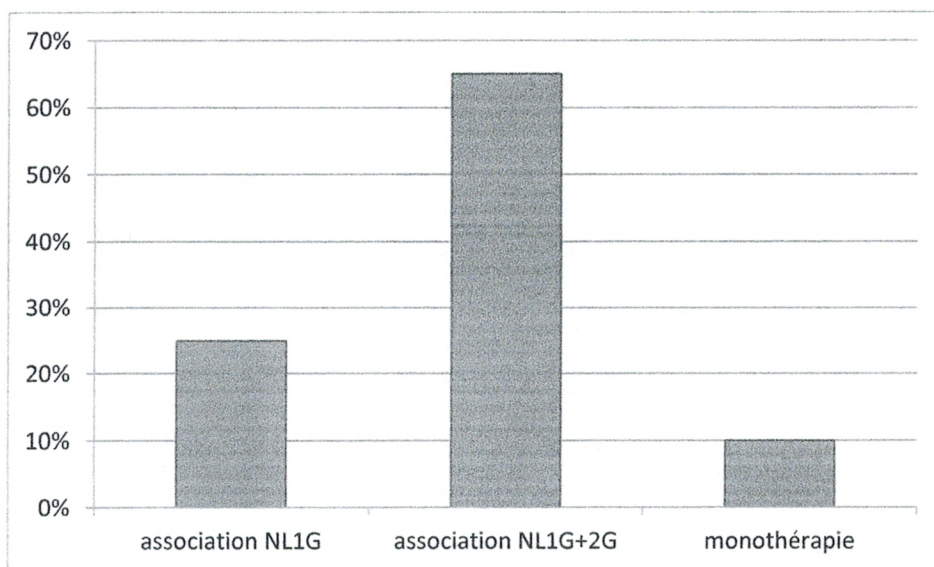
**-3-2-Selon Les Antécédents De Prise D'antipsychotiques :**



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

59% des patients n'avaient pas des ATCD de prise des antipsychotiques (nouveaux cas), et 28% des patients avaient des ATCD familiaux.

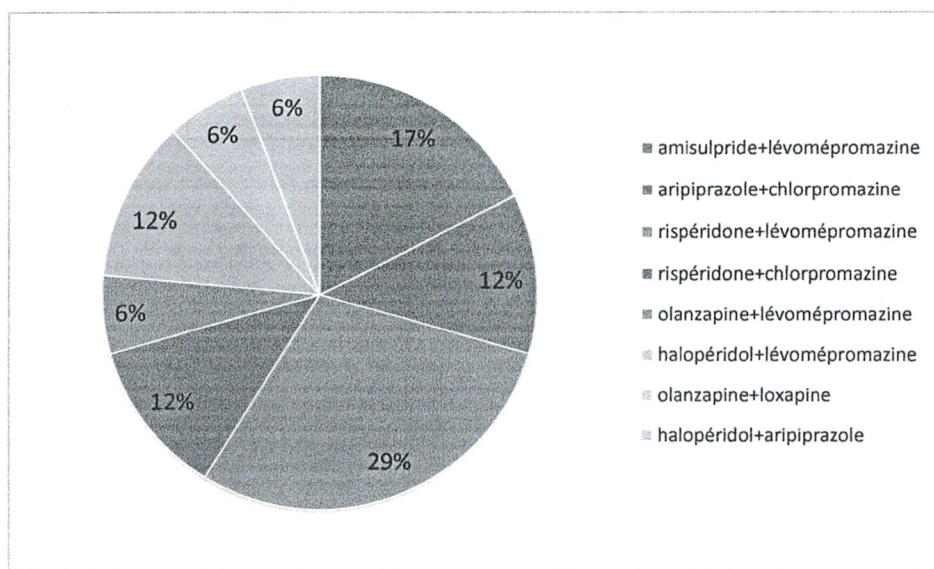
**-3-3- Selon Le Type De Traitement Reçu :**



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

65% des patients sont soumis à une association d'un antipsychotique de première génération avec un autre de deuxième génération, 25% sont soumis à une association de deux antipsychotiques de première génération et 10% sont soumis à une monothérapie.

**-3-4-Selon L'association D'antipsychotiques :**

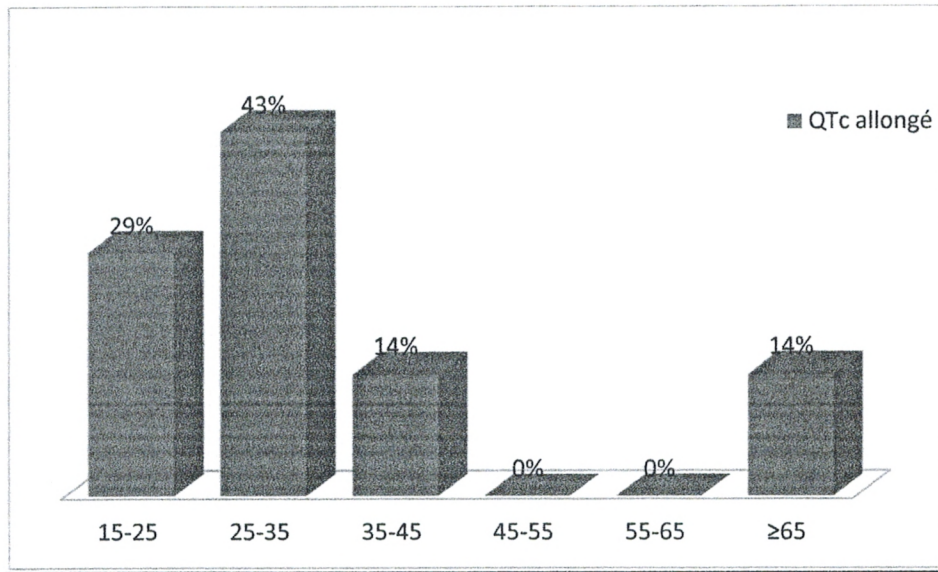


**Figure19:** Répartition des patients selon l'association d'antipsychotiques prise.

On note une utilisation majoritaire des associations lévomépromazine- Risperidone 29% ;amisulpride-Lévomépromazine17%; et Lévomépromazine-halopéridol et rispéridone-chlorpromazine et aripiprazole- chlorpromazine 12%.

**-4- Aspect QTc De La Population De L'étude :**

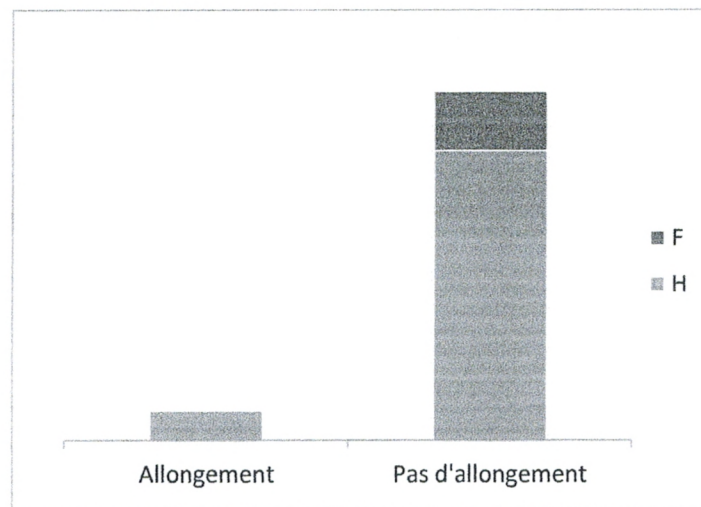
**-4-1-OTc allongé selon la tranche d'âge :**



**Figure20 :** répartition des patients selon le QTc allongé et la tranche d'âge.

Il y'a un allongement de QT prédominant dans la tranche d'âge 25-35ans (43%)et absence d'allongement dans les deux tranches d'âge 45-55 et 55-65ans.

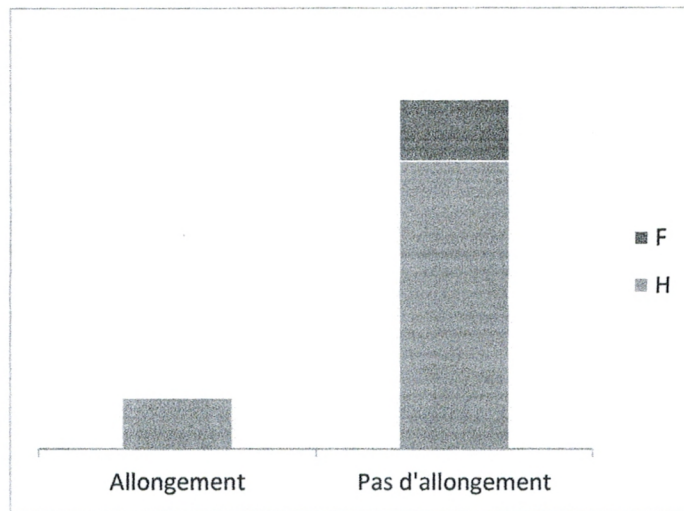
**-4-2- Selon Le QTc Initial et le sexe :**



**Figure 21 :** Répartition des patients selon l'état initial du QTc et le sexe

9%des patients présentent un allongement de QTc Initial et les autres 91% ont un QTc Initial normal.

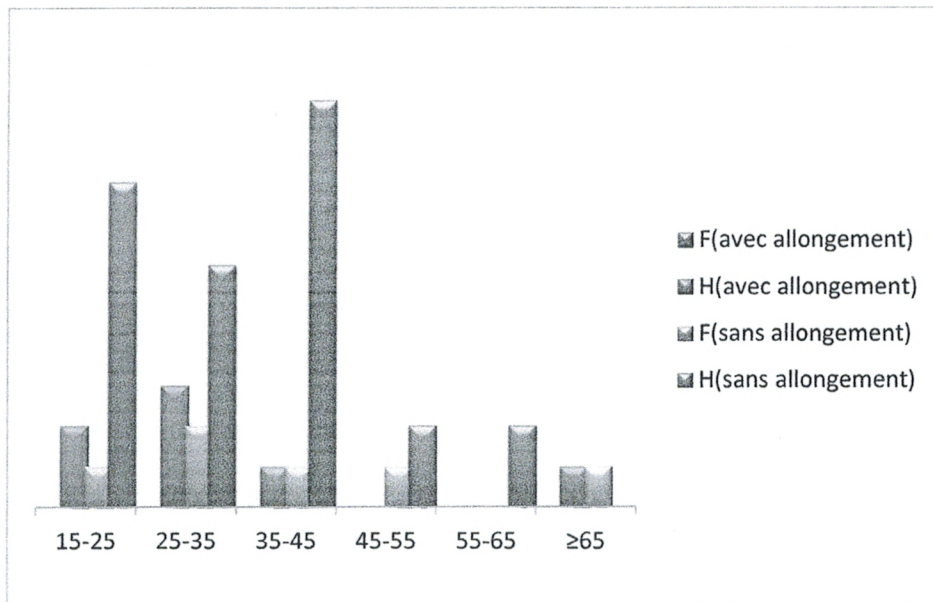
**-4-3- Selon Le QTc Final Et Le Sexe :**



**Figure 22 :** Répartition des patients selon le QTc final et le sexe.

On remarque qu'il n'ya pas d'allongement de QTc Final chez le sexe féminin et seulement 15%des patient de sexe masculins qui présentent un QTc Final allongé.

**-4-4-L'allongement Du QTc Selon L'âge Et Le Sexe :**



**Figure 25 :** répartition des allongements en fonction de l'âge et du sexe

les tranches d'âge présentent un allongement du QTc et qui est plus marqué entre 25-35 ans. On note également une prédominance du sexe masculin.

## Discussion :

Au résultat, seul 39 patients ont été inclus dans notre étude : répartition des patients selon le sexe. On note une nette prédominance du sexe masculin (*Sex-ratio=4,5*), la répartition des patients selon la tranche d'âge. L'âge moyen de notre population est de  $35,35 \pm 2,82$  ans avec la tranche d'âge prédominante 35-45 ans (29%). Et dans répartition de la population en fonction du sexe et des tranches d'âge. La tranche d'âge 35-45ans est prédominante chez les hommes alors celle de 25-35ans est prédominante chez les femmes. et la répartition des patients selon l'état marital. Les célibataires sont majoritaires dans notre étude soit 72% (n=28 patients), 26% (n=10 patients) sont mariés, 2% (n=1 patient) sont divorcés. la répartition des patients selon les habitudes toxiques. 49 % (n=17) des patients utilisent du tabac, 20% (n=7) des patients consomment du cannabis, 31% (n=11) des patients présentent une addiction à l'alcool. À cause de leurs maladies psychotiques 79% des patients sont sans profession. La Répartition des patients selon le diagnostic. 54%(n=19) des patients inclus dans notre étude sont des psychoses chroniques et 32% sont des schizophrènes. Répartition des patients selon les antécédents(ATCD) de prise des médicaments. 59% des patients n'avaient pas des ATCD de prise des antipsychotiques (nouveaux cas), et 28% des patients avaient des ATCD familiaux. Dans La répartition des patients selon le type de traitement reçu. 65% des patients sont soumis à une association d'un antipsychotique de première génération avec un autre de deuxième génération, 25% sont soumis à une association de deux antipsychotiques de première génération et 10% sont soumis à une monothérapie. Répartition des patients selon l'association d'antipsychotiques prise. On note une utilisation majoritaire des associations lévomépromazine- Risperidone 29% ; amisulpride-Lévomépromazine 17%; et Lévomépromazine-halopéridol et rispéridone-chlorpromazine et aripiprazole- chlorpromazine 12%. répartition des patients selon le QTc allongé et la tranche d'âge.

Il y'a un allongement de QT prédominant dans la tranche d'âge 25-35ans (43%) et absence d'allongement dans les deux tranches d'âge 45-55 et 55-65ans. Répartition des patients selon l'état initial du QTc et le sexe 9% des patients présentent un allongement de QTc Initial et les autres 91% ont un QTc Initial normal. Répartition des patients selon le QTc final et le sexe. On remarque qu'il n'y a pas d'allongement de QTc Final chez le sexe féminin et seulement 15% des patients de sexe masculins qui présentent un QTc Final allongé.

# Conclusion

*Même à dose thérapeutique, les médicaments psychotropes sont susceptibles d'engendrer des troubles du rythme cardiaque graves avec risque léthal concourant à expliquer la prévalence de la mort subite dans la population psychiatrique. Les situations cliniques à risque telles que poly médication (des psychotropes entre eux ou d'un psychotrope avec un non psychotrope allongeur de QTc), interactions médicamenteuses aussi bien pharmacodynamiques que pharmacocinétiques, traitement par méthadone, troubles électrolytiques et surtout s'il existe des antécédents de maladies coronaires doivent faire entourer la prescription d'une clinique, électrique et biologique du rapport bénéfice-risque et la faire réévaluer régulièrement.*

*Si les médicaments les plus anciens, phénothiazines, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques neuroleptiques sont les plus incriminés, il convient de rester prudent avec les substances plus récentes, notamment avec les médicaments non psychotropes. La réalisation d'un bilan préthérapeutique afin de vérifier l'absence de facteurs de risque et l'évaluation du rapport bénéfice/risque lors de l'introduction de médicaments psychotropes sont les deux conditions pour limiter l'apparition de troubles du rythme et diminuer l'iatrogénie cardiaque liée à ces médicaments.■*

## Références :

1. Afssaps. Rapport du groupe de travail « Sujets âgés et psychotropes ». Paris : Afssaps, 2005. [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr).
2. Açikalin A, Satar S, Avc A, Topal M, Kuvandk G, Sebe A. QTc intervals in drug poisoning patients with tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Ther* 2010 ; 17 : 30-3.
3. Alvarez PA, Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology : proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf* 2010 ; 5 : 97-104.
4. Arizona center for education and research on therapeutics, QT drug lists by risk groups. [www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm](http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm).
5. Auzépy P, Manigand G. Accidents des médicaments. Paris : Ellipse, 1990.
6. Badot D, Brohet C, Scavée C. Torsades de pointe et fibrillation ventriculaire liées à la prise de médicaments. *Louvain médical* 2007 ; 126 : 249-58.
7. Burggraf GW. Are psychotropic drugs at therapeutic levels a concern for cardiologists. *Can J Cardiol* 1997 ; 13 : 75-80.
8. Castaigne A, Godeau B, Lejonn JL, Schaeffer A. *Sémiologie médicale*. Rueil-malmaison : Sandoz, 1992.
9. Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance. Interactions médicamenteuses et cytochromes P450. Genève, janvier 2009. Disponible sur : [http://pharmacoclin.hug-ge.ch/\\_library/pdf/cytp450.pdf](http://pharmacoclin.hug-ge.ch/_library/pdf/cytp450.pdf) (consulté le 12/12/09).
10. Costentin J. Une nouvelle approche de la prise en charge de la schizophrénie : les agonistes partiels des récepteurs D2 de la dopamine. *Ann Pharm Fr* 2009 ; 67 : 310-9.
11. Delacrétaz E. Médicaments et long QT. *Forum Med Suisse* 2007 ; 7 : 814-9.
12. Denis B, les bases électrophysiologiques de l'électrocardiogramme disponible sous <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/cardio/ecg/hp1/leconhp1.htm#>.
13. Dievart F. *Médecine cardiovasculaire*. Paris : Editions scientifiques, 2006.
14. Dorosz P. *Guide pratique des médicaments en neuropsychiatrie*. Paris : Maloine, 2005.