

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



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

وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب

د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

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

THÈME :

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

Présenté par :

Mlle Achouri Fayza
Mme Brahami Fayza née Ayad

Soutenu le : 23/06/2013

Le Jury

Président :

BALI TABET RADIA

Maitre assistante au service de cardiologie

Membres :

H. BOUCIF

Maitre-assistant en psychiatrie.

N. ABOU RIDJAL

Maitre assistante en toxicologie.

M. GHERBI

Maitre assistante en pharmacologie.

Encadreur :

R. BENOSMANE

Chef de service de psychiatrie.

« Cherchons comme cherchent ceux qui doivent trouver et trouvons comme trouvent ceux qui doivent chercher encore. Car il est écrit:
Celui qui est arrivé au terme ne fait que commencer ».

[Saint Augustin]

REMERCIEMENTS :

En préambule à ce mémoire nous remercions ALLAH le tout puissant, qui nous a aidé et nous a donné la patience d'accomplir ce Modeste travail et le courage durant ces longues années d'étude.

Merci Allah pour nous avoir guidée dans le bon chemin.

Nous tenons à remercier tout d'abord notre encadreur Dr. BENOSMANE ; son précieux conseil durant toute la période du travail. Nous voudrions également lui témoigner notre gratitude pour son aide et son soutien qui nous a été précieux afin de mener notre travail à bon port. Un grand merci, à tous nos enseignants durant les 6 années universitaires.

Nos vifs remerciements vont également à Dr. BALI TABET RADIA d'avoir accepté de participer au jury en tant que présidente.

Nous tenons à exprimer notre gratitude aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

- Dr. BOUCIF ; maitre-assistant en psychiatrie.
- Dr. ABOU RIDJAL ; maitre assistante en toxicologie et sous-chef de département Pharmacie.
- Dr. GHERBI ; maitre assistante en pharmacologie.

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

- Aux résidents de psychiatrie.
- Au personnel de psychiatrie : les agents de sécurité ; les infirmiers.
- Au personnel administratif : les secrétaires ; les surveillants médicaux.
- Aux médecins épidémiologistes : Dr. SNOUSAQUI ; Dr. CHERIF.

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

DEDICACES:



Je dédie ce travail à ...

A ma grand-mère maternelle, la grande dame qui a tant sacrifié pour nous.

A ma très chère mère honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

A mon père aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

A ma sœur HANANE, son mari SIDO et la plus belle du monde MARAM, Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

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

A mon frère MOAD, Je te souhaite un avenir plein de joie, de réussite.

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

A mes chères tantes tata MALIKA et tata LAYLA.

A ma copine KAMI, tu es vraiment très proche de mon cœur. Merci pour ton soutien.

A mes adorables amies : lamia – fatiiiiima -ikram- houria –zineb- hadjer -siham.

A la petite BOUCHRA.

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

A tous ceux qui me sont chers.

DEDICACES :



Je dédie ce travail à ...

A ma très chère mère, aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

A mon très cher PAPA, ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation .je veux te dire que je t'aime et que tu resteras toujours dans mon cœur. « Lah yérhmék ».

A mon très cher mari HASSANE, tes sacrifices, ton soutien, ta gentillesse, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises.

A ma sœur LATIFA, son mari ABDELWAHAB et la petite GHYZLENE.

A mes frères MOHAMED- ABDELHALIM, sa femme NAHJAT et ses petits « AYMEN, NAIM, YOUNES ».

A mon beau père, à ma belle-mère, que dieu vous accorde santé et longue vie, ainsi qu'à mes beaux frères.

A mon binôme FAYZA que j'aime très fort et je la remercie pour son aide son soutien et sa compréhension aussi un très grand respect pour sa maman et ses sœurs adorables.

A mes amies : lamia-houria-zineb-sara-assia-imene- asma-

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

A tous ceux qui me sont chers.

Sommaire :

<u>Introduction</u>	1
<u>Chapitre I</u> : pharmacologie et effets indésirables des antipsychotiques.	
1-historique.....	3
2-classification des neuroleptiques.....	4
2-1-basés sur la structure chimique.....	4
2-2-basés sur le mode d'action neurochimique.....	7
2-3-basés sur l'activité thérapeutique.....	7
3-pharmacodynamique	9
3-1-rappel de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie.....	9
3-2-rappel sur les voies dopaminergiques.....	10
3-3-effets biochimiques des neuroleptiques.....	13
3-4-système dopaminergique.....	13
3-5-système sérotoninergique.....	14
3-6-spécificités des neuroleptiques atypiques.....	14
4-pharmacocinétique.....	16
4-1-absorption.....	16
4-2-distribution.....	18
4-3-métabolisme.....	18
4-4-élimination.....	19
5-indication thérapeutique.....	20
5-1-indications majeures.....	20
5-2-indications accessoires et en extension.....	22
6-les effets indésirables.....	22
7-interaction médicamenteuses des antipsychotiques.....	31
<u>Chapitre II</u> : Electrophysiologie cardiaque :	
1-Rappel anatomique.....	33
2-la conduction électrique.....	34
3-fonctionnement de la pompe cardiaque.....	35
4-électrophysiologie cellulaire.....	36
5-électrocardiogramme.....	38
6-électrocardiographe	40
7- Intervalle Q-T	41

8-Mesure ECG.....	42
-------------------	----

Chapitre III : Cardiotoxicité des antipsychotiques

1-Mort subite (MS) et la schizophrénie	44
2-Mécanisme d'action	46
3-Les médicaments antipsychotiques	48
4-Facteurs de risques	53
5-Prévention	58

Chapitre IV : Partie Pratique

1. Introduction	60
2. But de l'étude	61
3. Matériels et méthodes.....	61

Chapitre V : résultat

1. introduction.....	69
2. caractéristique sociodémographique.....	69
3. Caractéristiques cliniques et thérapeutiques de la population d'étude.....	72
4. aspect QTc de la population de l'étude.....	74
5. caractéristiques quantitatives de la population d'étude.....	76
6. description des résultats d'étude.....	77

Chapitre V :

Discussion.....	83
Conclusion.....	89

Listes des tableaux

Tableau1 : classification des phénothiazines neuroleptiques.....	5
Tableau2 : butyrophénones et ces apparentées.....	6
Tableau03 : Activités des neuroleptiques sur le système nerveux central.....	9
Tableau 04: Affinités Ki(Mm) des agents antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux	16
Tableau 05 : absorption des formes injectables, leur voies administration, leur demi de vie.....	17
Tableau 06 : les principales caractéristiques pharmacocinétiques du chef de file des différents groupes.....	20
Tableau 07 : prise de poids moyenne sous neuroleptiques	26
Tableau 08: la fréquence relative des principaux effets indésirables des neuroleptiques....	31
Tableau 09 : interaction médicamenteuse.....	33
Tableau 10 : exemple de médicaments retirés du marché en raison du prolongement d'intervalle QT et de risque de torsade de pointe.....	49
Tableau 11 : classification empirique des psychotropes en fonction de risque de torsade de pointe, basé sur les observations et les rapports de cas rapportés en pharmacovigilance.....	49
Tableau 12: Médicaments pour lesquels un risque d'allongement de l'intervalle QT est bien connu.....	55
Tableau13: La liste des médicaments uti-lisés fréquemment et dépendant du CYP450.....	57
Tableau14 : Les normes de l'intervalle QT	63
Tableau 15 : Description de la population selon les paramètres quantitatifs.....	76
Tableau 16 : Description des résultats qualitatifs	77
Tableau 17 : Relation entre les moyennes d'allongement des QT	78
Tableau 18 : comparaison entre les proportions des QTc initiaux allongés et QTc finaux allongés.....	78
Tableau 19: Relation entre l'allongement des QT et les variables sociodémographiques....	79
Tableau 20 : Relation entre l'allongement des QT et les ATCD.....	80
Tableau 21 : Relation entre les allongements et les variables cliniques, para cliniques et thérapeutiques.....	81

Listes des figures

Figure1 : rappel sur les voies dopaminergiques.....	10
Figure2 : système de conduction du cœur.....	34
Figure 3 : potentiel d'action.....	37
Figure 4 : innervation du cœur.....	38
Figure5 : électrocardiogramme : les différents segments.....	39
Figure 6 : les 12 dérivations d'un ECG.....	40
Figure 7: Electrocardiogramme: mesure du QT et du QTc.....	42
Figure 8: Potentiel d'action cardiaque.....	46
Figure9:Electrocardiogramme: allongement du QT chez un enfant de 9 ans sous rispéridone traité par érythromycine pour une Pneumonie à Mycoplasme.....	47
Figure10 : emplacement des électrodes au moment de la mesure.....	66
Figure 11 : exemple d'un tracé ECG ou les 12 dérivations apparaissent.....	67
Figure 12 : répartition des patients selon le sexe.....	69
Figure 13 : répartition des patients selon la tranche d'âge.....	70
Figure 14 : répartition de la population en fonction du sexe et des tranches d'âge.....	70
Figure 15 : répartition des patients selon l'état marital.....	71
Figure 16 : répartition des patients selon les habitudes toxiques.....	71
Figure 17 : Répartition des patients selon la profession.....	72
Figure 18 : Répartition des patients selon le diagnostic.....	72
Figure 19: Répartition des patients selon les antécédents(ATCD) de prise des médicaments.....	73
Figure20 : répartition des patients selon le type de traitement reçu.....	73
Figure21: Répartition des patients selon l'association d'antipsychotiques prises.....	74
Figure22 : répartition des patients selon le QTc allongé et la tranche d'âge.....	74
Figure 23 : Répartition des patients selon l'état initial du QTc et le sexe.....	75
Figure 24 : Répartition des patients selon le QTc final et le sexe	75
Figure 25 : répartition des allongements en fonction de l'âge et du sexe.....	76

ABREVIATIONS

ATCD: antécédents.

AMM : autorisation de mise sur le marché

CYP450 : cytochrome P450

DCI : dénomination commune internationale.

Diff : différence.

ECG : électrocardiogramme

E-T : écart-type.

HZ : hertz.

IC : intervalle de confiance.

IM : intramusculaire.

IMAO : inhibiteur de la mono-aminoxydase.

IV : intraveineuse.

Max : maximum.

Min : minimum.

Moy : moyenne.

MS : mort subite.

Ms : milli seconde.

mV : milli volt.

N : nombre total de patient.

P : seuil de signification.

PA : potentiel d'action.

QTc : QT corrigé.

RR : risque relatif.

RSM : ratio standardisés de mortalité.

SA : nœud sinusal ou sino-auriculaire.

SNC : système nerveux central.

VAD : volume apparent de distribution.

NLPG : NP1G : neuroleptiques de première génération.

NLSG : NL2G : neuroleptiques de seconde génération.

LCR : liquide céphalo rachidien.

Les récepteurs D : récepteurs dopaminergiques.

5-HT :récepteurs de la sérotonine

RESUME :

La mortalité d'origine cardiovasculaire (mort subite) représente un risque pour les patients psychiatriques favorisée par certains médicaments antipsychotiques et d'autres psychotropes. L'un des effets indésirables le plus marqué est « l'allongement de l'intervalle QT ». Une étude cohorte a été effectuée au niveau du CHU Tlemcen, service Psychiatrie pendant une durée de six mois, dans le but d'étudier la relation entre la prise des antipsychotiques et l'allongement de l'intervalle QT.

En comparant cet intervalle avant et après trois semaines d'une prise régulière de ces médicaments, nous sommes arrivées à confirmer que cette relation existe. Nos résultats montrent que l'association Risperidone-Levomépromazine est classée comme étant l'association la plus cardiotoxique. Nous sommes arrivées à établir une relation entre l'allongement de l'intervalle QT, l'âge et les habitudes toxiques. Par contre, nous n'avons pas trouvé une relation entre cette cardiotoxicité et le sexe féminin. Pour minimiser ce risque, il est indispensable de donner plus d'importance à cet effet indésirable en assurant une surveillance cardiologique et biologique stricte.

Summary :

The cardiovascular death (sudden death) represents a risk for psychiatric patients favored by some antipsychotic drugs and other psychotropic drugs. One of the more pronounced side effects is "the lengthening of the QT interval." A cohort study was performed at the CHU Tlemcen in the Psychiatry Service for a period of six months, in order to study the relationship between taking antipsychotics and the lengthening of the QT interval..

Comparing this interval before and after three weeks of regular use of these drugs, we arrived to confirm that this relationship exists. Our results show that the risperidone-levomepromazine association is classified as the most cardiotoxic combination, we arrived to establish a relationship between the elongation of the QT interval, age and toxic habits. By cons, we did not find a relationship between this cardiotoxicity and female.

In order to minimize this risk, it is essential to give more importance to this effect providing strict cardiological and biological monitoring.

ملخص:

الوفاة المتعلقة بالقلب والأوعية الدموية (الموت المفاجئ) تمثل خطرا على المرضى النفسيين. ترتبط هذه الظاهرة باستعمال بعض الادوية المضادة للذهان والادوية العقلية الأخرى. واحد الآثار الجانبية الأكثر وضوحا هو "امتداد المجال QT".

تم إجراء دراسة استباقية تحليلية على مستوى المستشفى الجامعي بتلمسان، مصلحة الطب النفسي لمدة ستة أشهر، من أجل دراسة العلاقة بين أخذ مضادات الذهان و امتداد المجال QT.

بمقارنة هذا الفاصل الزمني قبل وبعد ثلاثة أسابيع من الاستخدام المنتظم لهذه الادوية، وصلنا للتأكد من أن هذه العلاقة موجودة. نتائجنا تظهر أن الاستعمال المتزامن لريسبيريدون- ليفومبيرومازين يشكل الخطر الأكبر على القلب. في نفس الوقت وصلنا إلى إيجاد علاقة بين امتداد المجال QT. السن. التدخين. شرب الكحول و تعاطي المخدرات. من جهة اخرى. نتائج الدراسة لم تظهر اي علاقة بين امتداد المجال QT و الجنس.

لحد من هذه المخاطر، من الضروري أن نعطي أهمية أكبر لهذا الأثر الجانبي و ذلك بضمان مراقبة صارمة لحالة القلب و المعطيات البيولوجية .

INTRODUCTION GENERALE.

INTRODUCTION GENERALE

La psychiatrie n'est pas un domaine mystérieux, c'est la rencontre d'une souffrance et d'un décryptage, d'un récit et d'une écoute, d'une demande d'aide et d'une tentative pour y répondre.

La psychiatrie est une spécialité médicale dont le but est de repérer les troubles mentaux et de les traiter. Elle a sa propre sémiologie, sa nosographie qui est en perpétuelle changement. Elle cède d'examen complémentaire, telle que la radiologie, la biologie, bilan cardiaque.....

La prise en charge médicamenteuse de ces patients repose sur le traitement psychotrope, dont les antipsychotiques constituent un progrès considérable dans le traitement de la psychose. Ce sont des médicaments ayant essentiellement des effets sur le Système dopaminergique. Ils peuvent exercer des effets non seulement sur les hallucinations, le délire et l'agitation (effets antipsychotiques ou incisifs et effets sédatifs), mais aussi, et de façon plus modeste, sur les symptômes négatifs ou déficitaires de la schizophrénie (effets désinhibiteurs et/ou anti déficitaires).

Leur action est réversible et fonctionnelle, c'est à dire qu'avec l'arrêt de leur prise leurs effets s'estompent en quelques semaines et qu'ils n'induisent pas de modifications anatomiques des neurones. Les neuroleptiques ne soignent pas la cause de la maladie mais ses symptômes, même si certaines théories avancent l'éventualité de quelques remaniement anatomiques d'où l'hypothèse de l'effet neuroprotecteur des antipsychotiques. Ils ont une action préventive sur les rechutes. Leur action n'est pas toujours immédiate, il faut parfois quelques semaines, voire quelques mois, pour obtenir l'optimum de leur effet thérapeutique.

L'apparition des traitements psychotropes efficaces a parmi l'introduction des premiers neuroleptiques, le Largactil puis l'halopéridol fut une véritable

révolution dans le service de la psychiatrie et dans la prise en charge des malades psychotiques. Plusieurs chercheurs sont concentrés sur la recherche de molécules plus efficaces et mieux tolérées sur le plan neurologique, endocrinien, et sur le plan cardiaque. Après des efforts énormes, ils ont arrivés à créer un passage des antipsychotique de la première génération vers des antipsychotique de la deuxième génération. Et se sont intéressés par la suite à évaluer les effets secondaires qui augmentent avec association de nombreux antipsychotiques et qui peuvent ramener le malade jusqu'à la mort. Une des causes de l'augmentation de la mortalité, est la prolongation de l'espace QT. C'est ce qu'on le nomme « **CARDIOTOXICITE DES ANTIPSYCHOTIQUES** »

- dans notre mémoire, on s'intéresse à améliorer cette étude, en répondant aux questions suivantes :

« Est ce qu'on peut confirmer que cet allongement de QT est provoquée par la prise des antipsychotique ? »

« Est ce qu'on peut confirmer ou bien ajouter une nouvelle conclusion à cette étude ? »

Pour arriver à répondre à ces questions, on a effectué une étude expérimentale reposant sur la comparaison entre un ECG avant et après la prise des médicaments antipsychotiques, en mesurant l'intervalle QT chez les malades psychotiques au niveau de CHU Tlemcen.

- De prévenir le risque cardiovasculaire ainsi la mort subite chez les patients traités par les antipsychotiques.
- De sensibiliser les médecins psychiatre pour mettre en place une surveillance plus importante des effets secondaire et en particulier une surveillance cardiaque en rendant l'ECG du cœur avant la prise des antipsychotiques et après leur prise une étape obligatoire.

CHAPITRE I

**PHARMACOLOGIE
ET EFFETS INDESIRABLES
DES ANTIPSYCHOTIQUES.**

CHAPITRE I :

PHARMACOLOGIE ET EFFETS INDESIRABLES DES ANTIPSYCHOTIQUES

1-HISTORIQUE :

Jusqu'au milieu du XXe siècle, l'agitation des malades mentaux était prise en charge par la contention physique, les sédatifs classiques ou les hypnotiques (bromure, chloral, barbituriques). Toutefois, ces procédés étaient inefficaces sur les symptômes psychotiques eux-mêmes. Certaines méthodes de chocs (coma insulinique, électrochocs) ont également été utilisées, mais de manière non spécifique. Les antihistaminiques phénothiaziniques furent essayés précocement, mais sans réel succès thérapeutique.

Un Peu après, dans une série de communications effectuées de mai à juillet 1952, Delay et Deniker ont posé les principes de la cure neuroleptique et ont précisé les indications de la chlorpromazine utilisée seule dans les principaux types de psychoses aiguës, en insistant sur l'avaleur de ce nouveau traitement chez les malades mentaux.[1]

Le terme neuroleptique a été proposé en 1955; il signifie littéralement « **qui prend le nerf** ». Les premiers essais thérapeutiques de ces médicaments dans les psychoses aux États-Unis et au Canada datent de 1953.

Dès 1954, l'efficacité de ces traitements dans les psychoses chroniques fut confirmée et leurs effets secondaires décrits. Dès les premières observations relatives à la chlorpromazine, on avait remarqué que la réduction des phénomènes aigus de l'agitation s'accompagnait d'une amélioration du contact avec les malades. Mais il faudra attendre l'expérience des traitements prolongés et surtout, la découverte de substances douées d'une action désinhibitrice plus importante, pour préciser les indications des neuroleptiques sur l'apragmatisme et l'autisme des schizophrènes.[2-3]

Depuis 1957, les structures chimiques qui ont permis d'obtenir des composés neuroleptiques se sont multipliées. Par ailleurs, les premiers cas de dyskésies tardives ont été signalés par Hey dès 1956, puis décrits par Signale en 1959, et le premier cas de syndrome malin a été décrit par Delay et Deniker avec l'halopéridol dès 1961. [4]

La survenue d'effets secondaires neurologiques faisait partie de la définition du terme de neuroleptique par Delay et Deniker en 1957 : Caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques selon Delay et Deniker[5] :

- **Création d'un état d'indifférence psychomotrice**
- **Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation**
- **Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques**
- **Production de symptômes extrapyramidaux et végétatifs**
- **Effets sous-corticaux prédominants**

Ce n'est qu'à partir de 1963 que Carlsson découvre les propriétés anti dopaminergiques qui ont ensuite permis de définir les neuroleptiques. Le pronostic évolutif de la schizophrénie ainsi été considérablement modifié par l'introduction des neuroleptiques. Cependant environ 20 %des patients psychotiques ne répondent pas aux traitements neuroleptiques classiques, et environ50 % d'entre eux conservent des symptômes résiduels de schizophrénie.[6]

Les effets secondaires, en particulier cognitifs et neurologiques, observés avec ces traitements sont fréquents et gênants, Dans les années 1990, une nouvelle génération de neuroleptiques a été mise à la disposition des psychiatres. Ces médicaments allient une efficacité notable sur les symptômes psychotiques à une meilleure tolérance, en particulier neurologique. Etant donné que les effets neurologiques faisaient partie de la définition du terme neuroleptique, on considère ces produits comme des neuroleptiques atypiques (clozapine.....), dont les profils d'action sur les systèmes de neurotransmetteurs sont d'une part très différents de ceux des neuroleptiques classiques et d'autre part différent entre eux. Cependant des produits dotés de propriétés antipsychotiques et mieux tolérés sur le plan neurologique que les neuroleptiques traditionnels existaient déjà depuis de nombreuses années.[7-8]

2-Classification des neuroleptiques

On peut classer les neuroleptiques en fonction de plusieurs types de critères : selon leurs effets cliniquesou selon leurs structures chimiques et selon l'action neurochimique :

2-1-basés sur la structure chimique :

2-1-1-neuroleptiques de première génération :

Les neuroleptiques actuellement utilisés sont classés en quatre groupes principaux

- *dérivés de phénothiazines :*

Ces composés possèdent une structure tricyclique, correspondant à la fusion d'un cycle thiazine-1.4 avec deux cycles benzénique. Deux substituant se greffent sur cette structure de base :

- R1est une chaîne azotée, l'amine latérale étant toujours séparés par trois carbones de l'azote intranucléaire.
- R2 est le reste de faible encombrement : Cl, OCH3

Les phénothiazines neuroleptiques sont classés en trois groupes, les formes aliphatiques étant les moins actives : [9]

Phénothiazines aliphatiques	
Chlorpromazine Lévomépromazine Acépromazine Cyamémazine	Largactil Nozinan Plégicil Tercian
Phénothiazines pipérazinées	
Fluphénazine Trifluopérazine Thiopropérazine Prochlorpérazine Thiethylpérazine Perphénazine	Moditen ou modécate Terfluzine Majeptil Témentil Torecan Trilifan
Phénotiazinespipéridinées	
Pipothiazine Thioridazine Périciazine	Piportil Melleril Neuleptil

Tableau1 : classification des phénothiazines neuroleptiques

La diversité des effets pharmacologiques pour un même type de structure peut sembler paradoxale. Néanmoins, il faut comprendre que le squelette tricyclique prend dans l'espace une conformation particulière et permet de définir un angle de pliage (angle d'intersection des plans contenant des deux cycles benzéniques adjacents). Cet angle est seulement de 25° pour les neuroleptiques, contre plus de 55° pour les tricycliques antidepresseurs. la géométrie de la chaîne latérale conditionne pour partie la composante hypno-sédative de la molécule s'agissant des neuroleptiques.

- **butyrophénones et ses dérivés :**

Ce sont des dérivés de l' amino-4-fluorobutyrophénones, ou l'azote aminé tertiaire est engagé dans un cycle pipéridine ou pipérazine. Le chef de file est un halopéridol.

Dérivés pipéridines	
Halopéridol Triflupéridol Dropéridol Pipanpérone Bénpéridol	Haldol Tripéridol Droleptan Dipipéron Frénactil
Dérivés pipérazinées	
Fluanisone	Sédalande
Dérivés apparentées	
Penfluridol Pimozide	Semap Orap – opiran

Tableau2 : butyrophénones et ces apparentées

- **thioxanthènes :**

Ce sont des composés tricycliques résultent de modifications apportées au noyau des phénothiazines.

- **benzamides substituées :**

Ce sont des composés possèdent un noyau benzénique relié en c1 par une liaison amide a une chaîne latérale et présentant en ortho un groupe methoxy. Ils sont chimiquement affiliés une procainamide. Deux molécules ont des propriétés neuroleptiques :

Amisulpride (solian) - Tapirida (tiapridal)

Ces produits développent une action antiémétique supérieure à celle de la chlorpromazine[9]

2-1-2-nouvelles molécules sans aucunes parentés chimiques avec les précédentes :

Les neuroleptiques de seconde génération appartiennent aux classes principales suivantes :

- dibenzodiazépines : qui ont une structure tricyclique proche de celle des phénothiazines (clozapine, olanzapine).
- Benzisoxazoles : qui ont une structure bicyclique (rispéridone).
- Imidazolidinones : (sertindole).

2-2-basés sur le mode d'action neurochimique :

La classification des neuroleptiques, même ne reposant que sur l'action dopaminergique, s'avère difficile pour plusieurs raisons :

- action différenciée, voire opposée selon la posologie en raison de la bipolarité de certaines molécules (désinhibitrices à faibles doses et réductrices à fortes doses).
- action différenciée selon le système dopaminergique considéré en raison de taux de dopamine sécrétée qui s'avèrent différents d'un système à autre (dopamine vis-à-vis de laquelle le neuroleptique entre en compétition pour se fixer sur les récepteurs).
- action sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT2 qui serait à l'origine d'une activité plus anti déficitaire.[9]

2-3-basées sur l'activité thérapeutique :

Classification selon les effets de la molécule, elle repose sur la chronologie d'apparition des effets neuroleptiques [10-11].

- Effets sédatif initial : c'est l'effet le plus généralement obtenu, est le plus souvent souhaitée face à la symptomatologie (agitation délirante ou maniaque...).
- Effet antipsychotique : une réduction de la symptomatologie délirante et hallucinatoire survient en quelques jours ou quelques semaines, s'accompagnant d'une façon complémentaire et non contradictoire d'un effet sédatif secondaire
- Effet anti déficitaire : il limite l'apragmatisme l'athymhormie souvent rencontrés dans les psychoses chroniques.

L'effet antipsychotique des neuroleptiques se prête mal à la schématisation car il est toujours poly factoriel. On peut citer parmi de nombreuses classifications :

2-3-1-Classifications d'ensemble :

Lambert et revole(1960)repartissent les neuroleptiques selon un axe allant d'un pôle sédatif à gauche (type NOZINAN) sont les plus actifs sur les manifestations d'anxiété et d'agitation, à un pôle antipsychotique, à droite (type HALDOL) actifs sur les manifestations délirantes des psychoses.la chlorpromazine occupe une position médiane.

Deniker et génisse(1975) conservent le principe d'une classification bi axiale en opposant les effets sédatifs aux effets désinhibiteurs, tout en intégrant une corrélation aux effets latéraux. Les neuroleptiques « moyens » sont dotés d'une action thérapeutique et d'effets secondaires modérés, ils sont essentiellement anxiolytiques et peu antipsychotique. Les neuroleptiques « polyvalents » ont une dominante action antipsychotique, avec des propriétés sédatives (HALDOL) ou désinhibitrices(MAJEPTIL).[12]

2-3-2-Classification spécifiques :

Un regard propre sur chaque neuroleptique permet de considérer des paramètres plus singuliers et contrairement aux classifications bipolaires, de faire figurer simultanément les modalités d'action psychique de ces substances, évoquant de façon plus suggestive le « spectre thérapeutique » des différentes molécules. Deux modèles principaux ont été proposés.

Delay et Deniker (1961) quantifient sous forme d'histogrammes, en les opposants de part et d'autre d'une ligne horizontale, les effets psychiques recherchés et certains effets latéraux.[13].

Bobon (1972-1975) propose un modèle en étoile à six branches dont les longueurs sont proportionnelles de 0 à 5 à l'effet observé pour un neuroleptique prescrit à une posologie donnée[14].

2-3-3-Classification bipolaires :

Les conditions de prescription des neuroleptiques dans des pathologies aussi opposées que les schizophrénies paranoïdes et les schizophrénies déficitaires, avec un succès certes inégal mais réel devaient conduire à l'introduction d'un paramètre supplémentaire : la dose administrée, qui peut modifier l'activité thérapeutique.

➤ **Petit et colonna(1978) distinguent ainsi:**

Les neuroleptiques « mono polaires » toujours sédatifs (sédation proportionnelle à la posologie), à effets neurovégétatifs prédominants (Nozian, Largactil)

Les neuroleptiques « bipolaires » possédant un effet stimulant puis désinhibiteur à faibles doses et un effet réducteur et sédatif à plus forte dose.

Simon, Puech et lecrubier(1983) partant de la scission en molécules sédatives, antipsychotiques et désinhibitrices et sur la théorie des schizophrénies productrices hyper dopaminergiques et des schizophrénies déficitaires hypo dopaminergiques, proposent de considérer ,de part et d'autre d'un groupe médian (largactil ,haldol), des neuroleptiques :

Sédatifs à faibles doses et anti productifs à fortes doses (Nozinan, neuleptil)

Anti déficitaires (au sens de désinhibiteurs) à faibles doses, anti productifs à fortes doses et sédatifs à très fortes doses (moditen, dogmatil)[15].

➤ l'observation dès 1958 par Connell d'états délirants aigus après administration d'amphétamine (qui accroît la libération de dopamine et également de noradrénaline). [17]

➤ L'élévation de la densité des récepteurs de type D2 (étudiée en post mortem) dans le striatum et le noyau accumbens de patients schizophrènes non traités depuis au moins 1 an, qui avait été initialement rapportée par l'équipe de Owen, n'ayant pas été confirmée, le rôle des traitements neuroleptiques dans cette augmentation de densité des D2 a été largement invoqué. [18]

➤ Une vingtaine d'années plus tard, Laquelle, utilisant un test dynamique à l'amphétamine, a mis en évidence une réponse anormale du système dopaminergique chez les patients schizophrènes, comparativement des témoins. Celle-ci a été interprétée comme une augmentation de la libération phasique de dopamine dans les régions limbiques sous corticales.

➤ L'antagonisme des récepteurs de type D2 dans cette région pourrait contribuer à améliorer les symptômes positifs (délire, hallucinations) de la schizophrénie. Au contraire, dans les régions corticales préfrontales, la libération tonique de dopamine serait diminuée, aboutissant ainsi à une diminution du tonus dopaminergique se traduisant par une perte de motivation et des perturbations des fonctions exécutives. [19]

3-2 Rappel sur les voies dopaminergiques

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

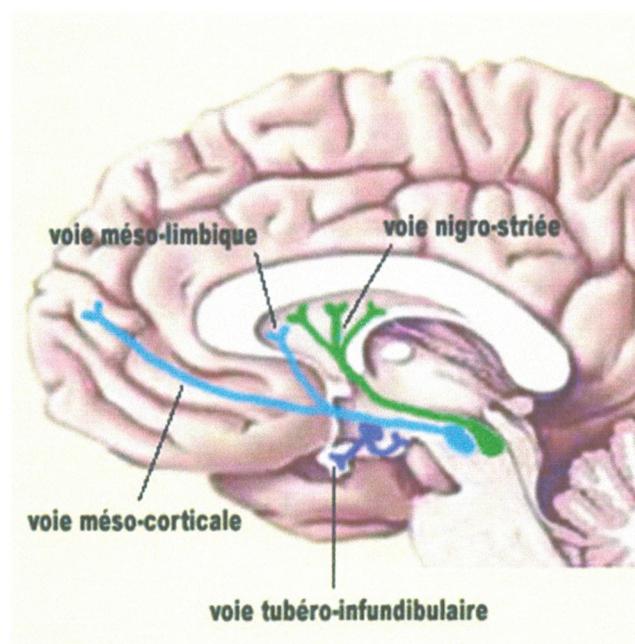


Figure 01 : rappel sur les voies dopaminergiques

3-2-1-Voie méso limbique:« Elle relie l'aire tegmentale ventrale (région A10) au noyau acumbens, aux noyaux du septum latéral, au cortex piriforme et à l'amygdale (appartenant au système limbique) ».

Permet d'associer les actions et de leurs conséquences (apprentissage). Cette voie intervient dans la régulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation.

Elle permet l'association des actions et de leurs conséquences. De ce fait, elle intervient dans les activités hédoniques, jouant un rôle dans le renforcement positif des comportements apportant du plaisir.[20]

Par ailleurs, le fonctionnement excessif de ce système chez l'être humain pourrait entraîner des associations inadéquates entrées intentions du sujet et des événements extérieurs, ainsi qu'on l'observe dans la psychose. Certains objets externes, ou certaines représentations internes, prendraient alors une importance anormale pour le sujet.[21]

Cliniquement, ce dysfonctionnement manifesterait par l'apparition de pensées ou de percepts inappropriés. Cette hypothèse est étayée par l'observation que les substances qui favorisent la libération de dopamine (amphétamine ou cocaïne) aggravent le délire ou les hallucinations chez les sujets psychotiques ou génèrent de tels symptômes chez les sujets sains.[17]

À l'inverse, les substances qui s'opposent à l'action de la dopamine, en particulier celles qui bloquent les récepteurs de type D2, diminuent ces manifestations. L'action des neuroleptiques sur cette voie est donc recherchée car elle sous-tendrait leurs effets thérapeutiques en s'opposant à l'hyperdopaminergie sous-corticale supposée.[16-22]

3-2-2-Voie méso corticale :« Elle est constituée de fibres provenant de A10 (aire tegmentale ventrale) et projetant vers le cortex frontal, cingulaire et les régions septohippocampiques ».

Cette voie favorise les performances du lobe préfrontal, c'est-à-dire tout ce qui concerne la planification des actions et le déclenchement des actions volontaires. L'activité de la voie méso corticale serait nécessaire à certaines activités mnésiques, ainsi qu'aux processus attentionnels. [22]

Chez le singe, la diminution du tonus dopaminergique au niveau frontal s'accompagne d'une baisse des performances dans les tâches stratégiques. Chez les patients schizophrènes, une hypoactivité ce niveau pourrait sous-tendre les symptômes négatifs, ainsi que les déficits attentionnels et exécutifs observés chez ces sujets.

L'effet antagoniste des récepteurs 5-HT₂ des neuroleptiques de seconde génération atténuerait l'antagonisme des récepteurs D2 striataux et préviendrait l'apparition d'effets indésirables neurologiques, voire atténuerait un déficit primaire en dopamine au niveau préfrontal.[22]

3-2-3-Voie nigro-striée : « Des fibres nerveuses provenant de la région A9 de *lapas compacta* de la substance noire projettent vers le noyau caudé et le put amen ».

Elles sont impliquées dans le contrôle du mouvement. Une Perte neuronale à ce niveau entraîne l'apparition d'une maladie de Parkinson.

De la même manière, lorsque le blocage des récepteurs D2 de la voienigrostriée par les neuroleptiques dépasse un seuil de 80 %, des symptômes extrapyramidaux apparaissent. Ils peuvent se manifester sous la forme d'un syndrome parkinsonien, de dyskésies aiguës ou d'une akathisie. L'utilisation à long terme de ces substances peut entraîner une hypersensibilisation de ces récepteurs, à l'origine de dyskésie tardive. [23]

Ces effets indésirables sont des manifestations à la fois très fréquentes et gênantes des neuroleptiques de première génération. Les neuroleptiques de seconde génération se lient également aux récepteurs 5-HT₂, ce qui permet la libération de dopamine et la diminution du taux d'occupation des récepteurs D2 par les neuroleptiques, d'où une diminution de la prévalence des symptômes extrapyramidaux. [24]

Le fait que l'utilisation de substances n'ayant pas d'effet antagoniste 5-HT₂ n'entraîne pas toujours l'apparition de symptômes extrapyramidaux, nous contraint à invoquer l'existence d'autres mécanismes correcteurs possibles :

- utilisation de l'amisulpride (qui est un antagoniste D2 et D3, et ne se lie pratiquement pas aux récepteurs 5-HT₂).
- Utilisation des NLPG à fortes posologies, tels que l'halopéridol (il est possible que des effets muscariniques ou histaminergiques interviennent).
- L'occupation des récepteurs D2 striataux à plus de 90 % par l'aripiprazole n'entraînera pas d'effets extrapyramidaux, probablement du fait de son activité agoniste D2 partielle. [25]

3-2-4-Voie tubéro-infundibulaire : « Des fibres provenant du noyau arqué de l'hypothalamus projettent vers l'éminence médiane et *lapas inter media* de l'hypophyse ».

L'effet des neuroleptiques sur cette voie entraîne une diminution de l'effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine normalement exercée par la dopamine au niveau de l'hypophyse. Cet effet peut donc conduire à l'apparition d'une hyperprolactinémie, avec pour conséquences possibles une aménorrhée-galactorrhée chez la femme ou une impuissance chez l'homme. [22]

Les effets antagonistes 5-HT₂ des neuroleptiques de seconde génération s'opposeraient en partie aux effets antagonistes D2 sur les cellules galactophores. L'activité agoniste partielle de l'aripiprazole inhiberait la libération de prolactine.

3-3-Effets biochimiques des neuroleptiques :

Une action antagoniste des récepteurs de type D2 est commune à tous les neuroleptiques, qu'ils soient de première ou de deuxième génération. A côté de l'effet sur les récepteurs de type D2, créditée à la fois des propriétés thérapeutiques et de certains effets indésirables. Chaque neuroleptique possède un profil d'action spécifique sur certains autres récepteurs cérébraux. [26-27]

3-4-Système dopaminergique :

La dopamine interagit avec les récepteurs dopaminergiques. Il existe cinq types de récepteurs dopaminergiques (D1 à D5) qu'on peut regrouper en deux familles [27]

*celle des D1 (comprenant les récepteurs D1 et les récepteurs D5), qui sont couplés positivement à l'adénylate-cyclase

*celle des D2 (comprenant les récepteurs D2, D3 et D4), qui sont couplés négativement à l'adénylate-cyclase

Chaque type de récepteur à la dopamine a une répartition spécifique dans le cerveau :

Les D1 : sont post-synaptiques et présents dans tout le cerveau. Ils interagissent avec les D2, en facilitant leur stimulation. Ils jouent un rôle dans la motricité et la mémoire de travail. Leur contribution à l'action antipsychotique des NL n'est pas prouvée (les antagonistes D1 sélectifs n'ont en effet pas d'activité antipsychotique). Leur implication dans la survenue des dyskinésies a été soulevée (l'antagonisme D1 permettrait une meilleure tolérance neurologique).

Les D5 : sont présents dans les régions limbiques. Leur rôle n'est pas clair

Les D3 : sont présents dans les régions recevant des afférences des noyaux acumbens et de la strie terminale. Ils interviennent dans les interactions fonctionnelles entre D1 et D2, leur rôle dépendant du niveau d'activité du système dopaminergique. Il n'existe pas de ligand spécifique des D3, mais les benzamides agissent à la fois sur les D2 et les D3 (l'affinité de l'amisulpride pour les D3 est 2 fois plus élevée que pour les D2). [28]

Les D4 : sont présents dans les aires limbiques et striatales. Les antagonistes D4 sélectifs n'ont pas montré d'efficacité antipsychotique

Les D2 : sont essentiellement présents dans le striatum et le noyau acumbens (presque inexistant au niveau préfrontal). Les récepteurs D2 existent au niveau des corps cellulaires et aux niveaux pré et post synaptique. [28]

La stimulation des autorécepteurs pré synaptiques (situés au niveau des systèmes méso limbique et nigrostrié) diminue la synthèse et la libération de dopamine. L'affinité des neuroleptiques pour les D2 post synaptiques est directement corrélée à leur activité antipsychotique. L'antagonisme D2 post synaptiques est aussi responsable des effets secondaires neurologiques et de l'augmentation du taux de prolactine.

La diminution de l'activité dopaminergique nigro-striée, sous l'influence des neuroleptiques classiques, se traduit par une augmentation du nombre des récepteurs D2 stria taux.

Les agonistes dopaminergiques post synaptiques D2 partiels (tel l'aripiprazole qui se comporte ainsi à faibles doses et a aussi un effet antagoniste 5HT2 modeste) peuvent se comporter tantôt comme des antagonistes D2, dans les situations où le tonus dopaminergique est élevé, tantôt comme des agonistes à activité modérée, dans les situations où le tonus est faible[16]

3-5-Système sérotoninergique

L'effet antagoniste des récepteurs 5HT2 à la sérotonine est particulièrement important avec les NLSG dont il représente une caractéristique centrale.

Meltzer (1989) a proposé que le rapport du taux d'occupation des récepteurs 5-HT2 sur celui des récepteurs D2 soit utilisé pour classer un neuroleptique dans la première ou la seconde génération:

- les NLPG ont un rapport inférieur à 1 (faible taux d'occupation des récepteurs 5-HT2 et fort taux d'occupation des récepteurs D2)
- les NLSG ont un rapport supérieur à 1 (taux d'occupation des récepteurs 5-HT2 supérieur au taux d'occupation des D2): 25 pour la rispéridone, 10 pour la ziprasidone et 3 pour l'olanzapine

Cet effet sur les récepteurs 5HT2 augmente la tolérance neurologique des neuroleptiques au niveau nigro-striatal.[24]

3-6-Spécificités des neuroleptiques atypiques :

Les neuroleptiques atypiques, qu'il faudrait mieux qualifier « d'originaux », ne se distinguent des autres neuroleptiques que par une singularité de leur profil de liaison privilégiant d'autres récepteurs que les seuls récepteurs D2. L'antagonisme des récepteurs D3 ou D4 ainsi que celui des récepteurs 5-HT2 ou 5-HT3 permet très probablement une action antipsychotique en s'affranchissant des effets latéraux neurologiques liés au blocage de D2 sur la voie nigro-striatale.

Le chef de file pharmacologique et historique de ce groupe est la Clozapine (synthétisée en 1959, abandonnée en 1975, réintroduite en 1991) qui se fixe sur les récepteurs 5-HT₂, 5-HT₃, D₄ et accessoirement D₂, mais aussi sur les récepteurs sérotoninergiques, effets sur les récepteurs à l'acétylcholine (α₁-muscariniques), à l'histamine, à l'adrénaline et à la noradrénaline. Cette molécule est connue pour son action remarquable sur les symptomatologies schizophréniques résistantes aux autres traitements, sans induire de manifestations extrapyramidales. [9]

La rispéridone et l'olanzapine ont une affinité pour le récepteur D₄ qui serait, selon certains auteurs, 2 à 4 fois plus importante que celle pour le récepteur D₂. Son affinité pour le récepteur D₁ est également importante.

L'influence de l'olanzapine et de la clozapine serait plus importante sur la voie méso limbique que sur la voie nigro-striée. Il est au total possible que l'occupation conjuguée de plusieurs types de récepteurs à la dopamine joue un rôle dans le mécanisme d'action antipsychotique des neuroleptiques.

L'amisulpride (SOLIAN) est également selon certains auteurs un neuroleptique atypique, bien qu'il n'agisse guère que sur les récepteurs D₂ et D₃.

La Loxapine (loxapac), structurellement proche de la Clozapine, ne bloque pas les récepteurs muscariniques, mais antagonise les récepteurs D₂, D₃, 5HT₂ et 5HT₃. La puissance de l'action dopaminergique par rapport au blocage sérotoninergique ainsi que l'absence de composante cholinergique n'écarte pas pour cette molécule la survenue d'effets extrapyramidaux, mais explique son action intéressante dans certaines formes résistantes de schizophrénie. [29-30-31]

Composés	D1	D2	D3	D4	5-HT2A	5-HT2C	α1	1 M	H1
HalopéridoL	1.4	21	11	25	> 5000	19			
Clozapine	53	150	360	40	3.3	13	23	0.98	17
Risperidone	21	3.3	13	13	0.16	63	2.3	5000	8.8
Olanzapine	10	17	54	28	1.9	7.1	60	2.1	5.6
Sertindole	12	7.4	8.2	21	0.85	1.3	1.8	260	440
Quétiapinc	390	310	650	1600	120	3820	58	56	21
Amisulpride	> 50	2.8	3.2	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
Ziprasidone	9.5	2.8	0.25	1.9	> 10000	510			

Tableau 04: Affinité K_i (nM) des agents antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux.

[29-30]

L'affinité est d'autant plus forte que la valeur du K_i est faible.

M : muscariniques ; H : histaminergiques.

4-Pharmacocinétique :

4-1-Absorption :

-Le délai d'apparition du pic plasmatique dépend avant tout de la voie d'administration.

4-1-1-Les formes injectables /

Administrés sous forme intramusculaire, sont adaptées aux interventions urgentes car elles se caractérisent par un pic précoce et une vitesse de résorption rapide, les neuroleptiques d'action immédiate bénéficient d'une biodisponibilité supérieure à 90 %, alors que leur concentration plasmatique maximale est atteintes 20 à 30 minutes (sauf la loxapinc dont le pic n'est atteint qu'après 2 h).[9-31]

Les formes d'action retardée sont également injectées par voie intramusculaire sous la forme de substances n'ayant pas d'effet pharmacologique immédiat. Le PA possédant une fonction alcool sont estérifiées par un acide gras à longue chaîne carbonée et inclus dans un soluté huileux, une hydrolyse lente libère progressivement la molécule mère.

Et c'est pour cette raison que La biodisponibilité de ces substances est importante, les concentrations maximales sont atteintes en plusieurs jours. Ce qui autorise des administrations espacées.

4-1-2--la forme orale /

Elles entraînent une résorption intestinale dont l'importance est proportionnelle à la liposolubilité de la substance considérée et ont un pic généralement plus tardif et moins élevé.

Les phénothiazines sont absorbées rapidement du fait de leur liposolubilité, le pic plasmatique étant atteint en moyenne en 2 à 3 heures. Leur biodisponibilité est inférieure à 60-70 %

Les butyrophénones sont elles aussi lipophiles. Leur biodisponibilité est supérieure à 50 % et leur pic plasmatique est atteint après quelques heures (moins de 1 h par voie intramusculaire).[31]

Les thioxanthènes ont une biodisponibilité d'environ 50 %. Le pic plasmatique est atteint en quelques heures.

Les bensamides ont une biodisponibilité variable d'un composé à l'autre (entre 20 et 80 %) et un pic plasmatique compris entre 1 et 4 heures.

Les di benzodiazépines et dérivés ont une biodisponibilité moyenne d'environ 50 à 60 %. Leur pic plasmatique est atteint en quelques heures.[31]

Classes thérapeutiques et noms des substances (DCI)	Voie d'administration	Délai d'obtention du taux sérique maximum (prise unique)	Demi-vie	Dose injectée (mg)	Délai séparant 2 prises
Penfluridol Semap ^R	Orale	4-8 h	4-10 jours	20-60	7 jours
Oenanthate de fluphénazine Moditen ^R	IM	48 h	87 H	25-150	2-3 semaines
Décanoate de fluphénazine Modécate ^R	IM	48 h	7-10 jours	25-150	3-4 semaines
Oenanthate de perphénazine Trilifan Retard ^R	IM	12 h - 5 jours		50-300	2-4 semaines
Décanoate de flupentixol Fluanxol LP ^R	IM	11-17 jours		20-300 (<80 : antidéficit)	2-3 semaines
Acétate de zuclopenthixol Clopixol ASP ^R	IM	36 h		50-150	2-3 jours
Décanoate de zuclopenthixol Clopixol AP ^R	IM	1 semaine	19 jours	100-400	2-4 semaines
Palmitate de pipotiazine Piportil L4 ^R	IM	5-11 jours		25-200	4 semaines
Décanoate d'halopéridol Haldol decanoas ^R	IM	1-2 jours	3 semaines	50-300	3-4 semaines
Risperidone Risperdal Consta ^R	IM	4-6 semaines		25-75	2 semaines

IM : intra musculaire

h : heure

Tableau 05 : absorption des formes injectables, leur voies administration, leur demi de vie

[24]

4-2-Distribution :

4-2-1-Organe cible : cerveau

4-2-2-Sites périphériques : emmagasinage, équilibre avec compartiment sanguin (tissu adipeux, muscle, peau).

4-2-3-fixation aux protéines plasmatiques circulantes: Cette fixation concerne l'albumine, accessoirement les lipoprotéines, dans une proportion variable selon les produits (90% pour l'halopéridol, 90 à 99% pour la chlorpromazine) ; ce pourcentage est plus faible pour les métabolites. Dans diverses pathologies la fixation augmente du fait d'un accroissement du taux de certaines protéines circulantes : la fraction libre devient très basse, d'où résistance possible au traitement. [32]

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

4-2-4-volume de distribution : Les volumes apparents de distribution (VAD) ; c'est l'espace corporel total disponible pour contenir le médicament. Sont larges (5 à 20 l/kg) avec diffusion dans tous les tissus. Les concentrations sont plus importantes dans les tissus très vascularisés : cerveau, foie, reins, cœur et poumons.

Augmente pour médicament lipophile, avec âge et proportion de tissu adipeux. L'affinité des neuroleptiques pour le tissu adipeux étant importante, un stockage prolongé, ainsi qu'un relargage tardif sont possibles.

Les neuroleptiques passent la barrière foeto-placentaire et se retrouvent dans le lait maternel à des taux supérieurs à ceux du plasma. Seuls les neuroleptiques possédant une activité thérapeutique vis-à-vis des expressions psychotiques traversent la barrière hémato-encéphalique. Leur concentration dans le LCR est corrélée à la fraction libre, plasmatique circulante. [9]

4-3-Métabolisme

Principalement hépatique. Le métabolisme des neuroleptiques varie quantitativement, et qualitativement selon l'espèce, l'individu, l'âge et le contexte de l'administration (associations thérapeutiques, pathologies intercurrentes....)

Les neuroleptiques sont des molécules basiques, liposolubles, ne pouvant donc être éliminées telles quelles dans l'urine. Leur métabolisme livre des produits hydrosolubles non liés aux protéines plasmatiques, pouvant être rapidement éliminés par le rein.

La plupart des neuroleptiques subissent une dégradation hépatique avec effet de premier passage important pour les substances administrées per os. Néanmoins, certaines réactions enzymatiques extra hépatiques (paroi intestinale) expliquent la faible biodisponibilité de certains produits (fluphénazine...) et la moindre efficacité, en règle générale, de la voie orale comparée à la voie parentérale.

Les biotransformations se déroulent dans le réticulum endoplasmique de hépatocytes comprennent des réactions d'hydroxylation, desulfoxydation, de dés alkylation, de désamination, d'oxydation, de conjugaison...

Lesystème enzymatique cytochrome P450 qui métabolise par oxydation presque tous les psychotropes. Certains médicaments comme la carbamazépine, causent une induction de cytochrome p450.[9]

Une seule molécule peut subir plusieurs voies de dégradation, d'où une multitude de métabolites dont certains seulement conservent une certaine efficacité, d'autres étant d'origine d'effets indésirables adrénolytiques ou anti cholinergiques. Par ailleurs, après un certain temps d'administration, peut apparaitre une auto-induction enzymatique expliquant la diminution de l'activité thérapeutique. [9]

Enfin, les neuroleptiques peuvent subir un cycle entéro-hépatique. Toute altération de la fonction hépatique modifie le catabolisme, notamment l'induction ou l'inhibition enzymatique par des médicaments associés. [9]

4-4-Elimination

Les neuroleptiques sont essentiellement éliminés par voie rénale après biotransformation en métabolites hydrosolubles ; ils le sont aussi accessoirement par voie biliaire et sont retrouvés en faible quantité dans les fèces.

La clairance métabolique, rendant compte de la capacité de l'organisme à éliminer les neuroleptiques, élevée pour l'ensemble de ces produits, est principalement dépendante du catabolisme hépatique.

Les troubles fonctionnels rénaux ne retardent pas en général l'élimination des neuroleptiques car ceux -ci apparaissent en quantité minime dans l'urine.[9]

Molécule	Biodisponibilité (%)	Temps de demi-vie (h)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Métabolisation	Élimination
Chlorpromazine	10-69	30 (métabolites 4 semaines)	95-98	Hépatique +++	Urinaire et biliaire
Halopéridol	60	24	90	Hépatique +++	Urinaire et biliaire
Sulpiride	25-35	7	40	Faible	Urinaire, filtration glomérulaire
Zuclopenthizol	40	20		CYP 2D6	Fécale
Lozapine		8		hépatique	Urinaire
Pimozide	60	50-100		CYP 3A4	Urinaire et fécale
Clozapine				CYP 1A2	Urinaire (50 %) et fécale
Olanzapine				CYP 1A2 et CYP 2D6	Urinaire (60 %)
Risperidone	70	3-20 polymorphismes	88	CYP 2D6	Urinaire (70 %)

Le tableau 06 :les principales caractéristiques pharmacocinétiques du chef de file des différents groupes

5-Indication thérapeutiques :

L'indication élective et historique des neuroleptique est la psychose .la schizophrénie est l'indication de choix.

5-1-Indications majeures :

5-1-1-les Troubles psychotiques :

***Troubles psychotiques brefs :**les troubles psychotiques brefsd'origine toxique, il est possible d'administrer des neuroleptiques lors de la cure de désintoxication (sevrage des toxicomanes et des alcooliques), en sachant que le largactil est particulièrement indiqué.

***troubles schizophréniforme :**

Schizophrénies : le choix du médicament dépend des symptômes prédominants au moment de la prescription. [9]

***Troubles délirants :** délire chronique non schizophrénique: la prescription d'un neuroleptique dans une psychose paranoïaque n'engendre qu'une diminution de la sthénie revendiquant et l'éventuelle agressivité et de la réactivité de ces sujets.

5-1-2-Troubles thymiques :

- ❖ épisode maniaque
- ❖ épisode dépressif majeur avec signes psychotiques

Ces épisodes peuvent se bénéficier dans la prescription des neuroleptiques ; mais cette thérapeutique s'efface devant son nécessaire complément : les antidépresseurs pour la dépression et les sels de lithium pour la cure de l'épisode maniaque ainsi que pour la prévention de l'une et de l'autre .au cours des épisodes dépressifs majeurs avec signes psychotiques l'utilisation des neuroleptiques permet d'atténuer l'anxiété réactivée par la thérapeutique antidépressive de limiter le risque suicidaire et d'éviter la survenue d'une inversion de l'humeur .[9]

***troubles bipolaires** (dans un but préventif).

5-1-3-troubles de comportement : déséquilibre psychopathique

- ❖ personnalités antisociales
- ❖ personnalités limites

Chez l'enfant : dans l'autisme et la psychose infantile, les neuroleptiques paraissent surtout utiles pour réduire l'anxiété et les troubles du comportement

Chez le vieillard : trouble de sommeil, troubles psychocomportementaux : les plus souvent utilisés: risperdal, tiapride, ces molécules ont montré leur intérêt .[9]

5-1-4-Psychose chronique :

Les neuroleptiques d'action prolongée (NAP) sont indiqués dans le traitement de maintenance des psychoses chroniques. Leurs avantages sont le confort d'un traitement reposant sur une injection bimensuelle ou mensuelle, et la réduction de la quantité de neuroleptique administrée.

En revanche, on ne peut mettre en route un tel traitement qu'après plusieurs mois de traitement par la forme orale ayant permis d'apprécier le niveau d'efficacité, d'ajuster la posologie individuelle, de connaître la tolérance du patient à la molécule.[9]

5-2-Indications accessoire et en extension :

- certaines névroses obsessionnelles ont été signalées comme étant améliorées par les neuroleptiques (notamment terfluzine).

5-2-1 -troubles neurologiques :

- ✓ les chorées (chorée de Huntington ; chorée de Sydenham)
- ✓ syndrome de Gilles de la Tourette (orap, opiran)
- ✓ hémiballisme
- ✓ dystonies

Autres indications :

- ✓ nausée, vomissement, hoquet, vertiges
- ✓ algies chroniques des cancéreux (nozinan)
- ✓ troubles post-ménopausiques et bouffées de chaleur hormonales (véralipride : agréal)

Idée fausses

*l'équivalence entre neuroleptiques ; c'est pharmacologiquement et cliniquement inexact.

*prescrire en supposant que tous les neuroleptiques ont les mêmes indications : il faut au contraire essayer de dégager des critères cliniques pour choisir la molécule selon les indications

6- Les effets indésirables :

On distingue plusieurs catégories d'effets indésirables des neuroleptiques les plus importants sont : Effets Indésirables Psychiques Et Cognitifs, neurologiques (extrapyramidaux précoces ; Extrapyramidaux Tardifs), métaboliques et endocriniens.

6-1- Effets Indésirables Psychiques Et Cognitifs :

6- 1- 1- Effets Indésirables Psychiques :

La prescription de neuroleptiques de première génération peut provoquer l'apparition d'un tableau dépressif ou parfois anxieux.

Dans un grand nombre de cas, les symptômes dépressifs existent avant l'instauration des neuroleptiques et ils s'améliorent sous traitement. [31] les neuroleptiques de seconde génération ont été associés à des effets bénéfiques sur l'humeur et l'anxiété. [8]

6-1-2- Effets cognitifs :

Les effets des neuroleptiques sur la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et l'apprentissage doivent être considérés dans le contexte des troubles cognitifs liés à la maladie mentale elle-même. La schizophrénie, en particulier, est associée à une altération significative des performances dans ce domaine. Il est donc très important de déterminer si un neuroleptique donné a un effet bénéfique ou délétère sur les performances neurocognitives de ces patients. [8]

Les effets cognitifs d'un neuroleptique peuvent être mis en rapport avec son profil d'action pharmacologique. De ce point de vue, une baisse des performances cognitives est attendue avec un médicament entraînant une réduction de l'activité cholinergique muscarinique, de l'activité 5-HT_{2A/2C}, alpha_{2A} ou D_{1/D2} ou bien une augmentation de l'activité 5-HT_{1A}. Au contraire, une augmentation de l'activité cholinergique muscarinique, de l'activité 5-HT_{2A/2C}, ou de l'activité alpha_{2A} entraîne une augmentation des performances cognitives. Les médicaments qui augmentent le nombre de récepteurs D₁ ou leur activité pourraient aussi améliorer ces performances. [8]

6-2-effets indésirables neurologiques :

On distingue trois catégories d'effets indésirables neurologiques :

6-2-1-Effets extrapyramidaux précoces :

Les effets extrapyramidaux précoces se manifestent généralement peu après l'instauration du traitement. Ils sont dus à l'antagonisme de l'action de la dopamine sur ses sites récepteurs au niveau de la voie nigrostriée. Les neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée inhibent l'activité d'inter neurones cholinergiques du striatum, dont l'effet propre est d'augmenter le tonus musculaire. De ce fait, l'utilisation des neuroleptiques entraîne la disparition de l'effet inhibiteur de la dopamine, d'où un excès de sécrétion d'acétylcholine qui provoque une augmentation du tonus musculaire, responsable des symptômes extrapyramidaux. Leur apparition est liée à un taux d'occupation des récepteurs D₂ supérieur à 80 % au niveau du striatum. [8]

6-2-1-1/Dyskinésies aiguës :

Les dyskinésies aiguës (ou dystonies aiguës) sont souvent déclenchées par la prise d'une butyrophénone (tel l'halopéridol ou Haldol[®]) ou d'une phénothiazine pipérazine (comme le Stémétil ou le Témentil[®]).

Elles sont observées dans les premiers jours du traitement ou lors d'une modification posologique et se manifestent par un tableau de contracture musculaire affectant le plus souvent l'extrémité céphalique (sous la forme d'un trismus, d'une progression de la langue, d'un blépharospasme, voire de crises oculocéphalogyres avec extension de la tête et plafonnement oculaire), mais parfois d'autres parties du corps. [8]

L'utilisation des neuroleptiques de première génération est très fortement liée à la production de dyskinésies aiguës, [10] Les neuroleptiques de seconde génération génèrent un risque faible de dyskinésies aiguës. Plusieurs études ont mis en évidence l'absence de dyskinésie aiguë consécutive à la prise de clozapine ou d'olanzapine, quelle que soit la posologie utilisée. [33]

- **Traitement des dyskinésies aiguës :**

Le traitement des dyskinésies aiguës repose sur l'emploi curatif des anticholinergiques. [8]

6-2-1-2/ Syndrome parkinsonien :

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

Les neuroleptiques de première génération étaient très mal tolérés de ce point de vue, En revanche, l'olanzapine à doses modérées et la clozapine entraînent peu de syndromes parkinsoniens (de l'ordre de 2 % en moyenne), quelles que soient les posologies utilisées. Cette bonne tolérance peut être attribuée à leur activité anti cholinergique propre. [8]

- **Traitement du syndrome parkinsonien :**

Le syndrome parkinsonien des neuroleptiques nécessite le recours aux anti- cholinergiques quand une diminution posologique n'est pas envisageable. Ces médicaments sont alors essentiellement efficaces sur les tremblements et l'hypertonie. [8]

6-2-1-3/ Acathésie :

L'acathésie est l'incapacité de garder une position. Ce symptôme peut aller d'une sensation angoissante d'impatience dans les membres inférieurs à une expression motrice impérieuse, d'un piétinement forcé ou d'une impossibilité de rester assis. L'akathisie est extrêmement fréquente avec les neuroleptiques de première génération, [8]

L'akathisie est globalement moins fréquente avec les neuroleptiques de seconde génération, mais il existe d'importantes différences entre les médicaments employés.

- **Traitement de l'akathisie :**

Les anti-cholinergiques sont inefficaces sur l'akathisie. Face à ce symptôme, on peut avoir recours soit à un changement de neuroleptiques, soit à l'utilisation de β -bloquants (propranolol ou Avlocardyl[®]), en prenant garde aux contre-indications. Ce médicament représente le traitement de référence de l'acathésie induite par les neuroleptiques. [8]

6-2-2/ Effets Extrapyramidaux Tardifs :

6-2-2-1/ Dyskinésies Tardives :

Les dyskinésies tardives se présentent sous la forme de mouvements anormaux, involontaires, incontrôlables et répétitifs touchant la face (syndrome orofacial de type bucco-linguo-masticateur) ou, plus rarement, le tronc et les membres (déhanchements, balancements, mouvements choréoathétosiques). Des troubles de la déglutition (dysphagie) et respiratoires (dyspnée) ont également été décrits. Elles régressent lors du sommeil ou de la réalisation de gestes intentionnels. Les dyskinésies tardives peuvent apparaître chez tout patient ayant bénéficié d'un traitement par neuroleptique d'une durée d'au moins 3 mois.

- **Traitement des dyskinésies tardives :**

Il n'existe aucun traitement curatif des dyskinésies tardives. Elles peuvent cesser après plusieurs mois (voire plusieurs années) d'arrêt des neuroleptiques. [8]

6-2-3/Épilepsie :

Tous les neuroleptiques sont susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène. Toutefois, l'expression clinique de cette modification électrophysiologique est rare en pratique, sauf avec la clozapine (qui entraîne des crises d'épilepsie dans 5 % des cas lorsque sa posologie est comprise entre 600 et 900 mg/j). Il semble néanmoins que parmi les neuroleptiques de première génération, certains (tels que la chlorpromazine) augmentent plus particulièrement le risque de crise d'épilepsie, alors que d'autres (tels que l'halopéridol, le pimozide, la fluphénazine et la trifluopérazine) sont associés à un risque plus faible [35]. Les neuroleptiques de seconde génération sont en moyenne moins bien supportés que les plus anciens. Il faut toutefois mettre en rapport la mauvaise tolérance électroencéphalographique de l'olanzapine avec sa bonne tolérance clinique. [8]

❖ **Céphalées :**

Cet effet indésirable est parfois associé à l'utilisation des antipsychotiques de seconde génération. [8]

❖ **Accidents vasculaires cérébraux :**

Des études contrôlées se sont avérées en faveur de l'augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) lors de l'utilisation prolongée de la rispéridone et de l'olanzapine chez les sujets âgés. [35]

6-3- Effets indésirables métaboliques et endocriniens :

6-3-1- Prise de poids :

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

La prise de poids sous neuroleptiques pourrait être liée à trois types de facteurs : une augmentation de l'apport calorique, une diminution de l'activité physique et une diminution du métabolisme de base.

Auteurs	Nombre de sujets	Durée de l'étude	Neuroleptique	Posologie (mg)	Prise de poids
Cohen et al. (1990)	6	6,5 mois	Clozapine	175-600	11,2 kg
Leadbetter et al. (1992)	21	16 semaines	Clozapine		6,3 kg (> 9 %)
Lamberti et al. (1992)	36	6 mois	Clozapine	380	7,7 kg (11 %)
Umbricht et al. (1994)	82	90 mois	Clozapine	500-600	
Frankenburg et al. (1998)	42	3 ans	Clozapine		
Reinstein et al. (1999)	65	10 mois	Clozapine		4,2 kg
Nemeroff et al. (1997)	3 000	1 an	Olanzapine	12,5-17,5	12 kg
				1	3 kg
Beasley et al. (1997)	1 455	1 an	Olanzapine		> 97 %
Weiden et al. (1996)		6 semaines	Olanzapine		
Sheitman et al. (1999)	9	16 semaines	Olanzapine		10 kg
Shelton et al. (2001)		8 semaines	Olanzapine		6,07 kg
Claus et al. (1992)		12 semaines	Rispéridone	12	2 kg
Owens (1994)	11	8 semaines	Rispéridone	2-6-10-16	1-2 kg
Brecher et Geller (1997)	1 200	30 semaines	Rispéridone		2,6 kg
Csernansky et al. (2002)		1 an	Rispéridone		2,3 kg
Geodon Prescribing Information (2001)		4-6 semaines	Ziprasidone	10-200	> 97 %
Arato et al. (1999)	219	1 an	Ziprasidone	40-80-160	
Simpson et al. (2001)			Ziprasidone		
Johnes (2000) et Rak (2000)	2 216	1 an	Quétiapine	428	2,08 kg
Arvanitis et Miller (1997)	361	6 semaines	Quétiapine		NS
Brecher et al. (2002)	134	78 semaines	Quétiapine	473	1 kg

Tableau 07 : prise de poids moyenne sous neuroleptiques.

6-3-2- Diabète :

Le diabète est défini par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l, il expose à des complications métaboliques aiguës et il génère à long terme des complications cardiovasculaires générales, ainsi qu'une neuropathie diabétique.

Hypothèses physiopathologiques

Les neuroleptiques, en particulier de seconde génération, ont été incriminés dans le développement d'un diabète (majoritairement de type 2, non insulino-dépendant) chez les patients psychotiques. Néanmoins, l'analyse du risque lié à la prise de ces médicaments est rendue complexe par le fait que la prévalence du diabète de type 2 est plus élevée chez les patients souffrant de schizophrénie non traitée que dans la population générale (deux à quatre fois plus). Cela semble également être le cas dans le trouble bipolaire (deux à trois fois plus). [36-37]

6-3-3- Dyslipidémies :

La schizophrénie est associée à un doublement du risque de mortalité par pathologie cardiovasculaire. Outre le tabagisme considérable de ces patients, les hyperlipidémies (hypertriglycéridémies et hypercholestérolémies) font partie des facteurs de risque cardiovasculaire qui doivent être pris en considération, au même titre que le diabète et la prise de poids. [38]

6-3-4- Effets endocriniens :

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

6-3-4-a/hyperprolactinémie :

La libération de prolactine est puissamment inhibée par la dopamine (via les récepteurs D2 tubéro-infundibulaires). Les neuroleptiques peuvent ainsi induire une hyperprolactinémie. Celle-ci peut être responsable d'une galactorrhée et d'une aménorrhée. Le risque ostéoporotique pourrait être accru par une hyperprolactinémie prolongée. Chez l'homme, l'apparition d'une gynécomastie dépendrait du ratio androgènes/œstrogènes. [8]

6-3-4-b/ Effets secondaires sexuels :

L'antagonisme des récepteurs dopaminergiques (entraînant une hyperprolactinémie) et les effets inhibiteurs des neuroleptiques sur la libération des hormones gonadotropes contribuent à expliquer cet effet inhibiteur sur la sexualité. [27]

6-3-4-c/Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique :

Ce syndrome peut entraîner une hyponatrémie de dilution. La prise en charge repose sur l'interruption du neuroleptique incriminé et sur la restriction des apports hydriques.

6-3-4-d/ Effets thyroïdiens :

Un tableau clinique proche de la crise thyrotoxisque et du syndrome malin des neuroleptiques a été observé lors de la prise d'halopéridol ou de perphénazine chez des patients hyperthyroïdiens. [39]

6-4-Effets indésirables neurovégétatifs :

6-4-1- Effets anticholinergiques :

Les neuroleptiques possédant des propriétés anticholinergiques sont principalement les phénothiazines pipéridinées et aliphatiques, ainsi que la clozapine et l'olanzapine. [8]

6-4-1-a/ Effets anticholinergiques centraux :

Ces effets comprennent l'aggravation ou la production de symptômes confusionnels ou encore des modifications de l'humeur (euphorie). [26]

6-4-1-b/ Effets anti cholinergiques périphériques :

Ils se caractérisent en particulier par les effets suivants : sécheresse buccale (associée à un risque accru de caries dentaires), constipation, troubles de la miction (voire rétention aiguë d'urines), troubles de l'accommodation et mydriase avec risque de fermeture de l'angle iridocornéen. [8]

6-4-2- Autres effets neurovégétatifs :

6-4-2-a/ Effets antagonistes du système adrénergique :

Les principaux effets indésirables dus à une action sur les récepteurs α -1 sont les suivants : sédation, hypotension orthostatique (l'importance de celle-ci n'étant pas corrélée à l'affinité d'un neuroleptique pour les récepteurs- α -1), palpitations et parfois sialorrhée (ce

dernier effet est en particulier observé chez environ 25-30 % des patients recevant de la clozapine, du fait des propriétés anti- α -1 et anti- α -2 de ce médicament qui s'opposent à ses effets anti cholinergiques) [8].

6-4-2-b/. Syndrome malin des neuroleptiques :

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est une complication potentiellement létale des neuroleptiques. Une dysrégulation neurovégétative (tachycardie, sueurs profuses, hyperpnée, pression artérielle variable) et des troubles de conscience peuvent survenir. Le tableau peut conduire, en l'absence de traitement, au décès en 24 à 48 heures (20 % de mortalité). Une hyperleucocytose est souvent associée. La déshydratation, qui est fréquente, doit être corrigée.

6-5-Effets Indésirables Cardiaques :

Les neuroleptiques induisent un allongement de l'intervalle QT qui expose à un risque de torsade de pointes qui peut se compliquer de fibrillation ventriculaire, voire de mort subite. [8]. Tous ce qui se rapporte avec cet effet indésirable sont détaillés dans ce mémoire.

6-6-Effets hématologiques :

L'effet hématologique le plus sévère est l'agranulocytose. Dans 80 % des cas, l'agranulocytose se produit dans les 18 premières semaines du traitement. [8]

6-7-Effets Digestifs, Hépatiques Et Biliaires :

Les neuroleptiques peuvent entraîner une élévation des transaminases, une rétention biliaire, voire une cytolyse hépatique. La chlorpromazine est le produit le plus fréquemment impliqué dans ces complications. La molécule mère ou ses métabolites hydroxylés possèderaient une toxicité hépatique propre. [8]

6-8-Effets Dermatologiques :

La photosensibilisation, les éruptions cutanées et une pigmentation excessive de la peau sont les effets secondaires cutanés les plus fréquemment observés. Les réactions cutanées peuvent être phototoxiques, précoces (érythème et œdème) ou photo allergiques plus rares, plus tardives et immun allergiques (éruption eczématiforme, lichéniforme ou urticarienne) affectant les régions cutanées exposées au soleil. [8]

6-9-Effets oculaires :

L'utilisation des phénothiazines à fortes doses (en particulier la thioridazine et la chlorpromazine) peut entraîner des rétinites pigmentaires et des opacités cornéennes. Une cataracte peut également venir compliquer l'utilisation des neuroleptiques. [8]

6-10-Syndrome de sevrage :

Des symptômes de sevrage associant des troubles digestifs, des sueurs, une insomnie, une irritabilité, une anxiété ont été décrits dans la semaine qui suit l'interruption brutale d'un traitement neuroleptique. [8]

6-11-Tératogénicité :

La plupart des neuroleptiques traversent la barrière placentaire. Leurs effets sur le fœtus ou l'embryon dépendent de la molécule, de la dose, et du stade de la grossesse. La plupart des études concluent à l'absence de tératogénicité des neuroleptiques classiques mais quelques études font état d'une augmentation de l'incidence des malformations cardiovasculaires après exposition in utero à des phénothiazines. En fin de grossesse, l'administration de phénothiazines expose le bébé à la naissance à une hypertonie, à des tremblements, à un effet dépresseur respiratoire, à une hypothermie, à une hypotension artérielle et parfois à des convulsions, des obstructions intestinales fonctionnelles ou encore un ictère néonatal. Les risques fœtaux associés aux neuroleptiques de seconde génération sont encore mal connus. Lors de l'utilisation de la clozapine au cours de la grossesse, un risque accru de résorption osseuse a été observé chez la mère et le fœtus. [8]

Allaitement :

La plupart des neuroleptiques sont présents dans le lait maternel. Cette observation doit inciter à la prudence lors de la prescription de neuroleptiques chez la femme qui allaite. La clozapine doit en particulier être évitée en raison du risque d'agranulocytose et de sédation chez le nourrisson. [8]

6- 12-Surdoses d'antipsychotiques :

Les symptômes d'une surdose d'antipsychotiques comportent des symptômes extrapyramidaux, une mydriase, une diminution des réflexes ostéo-tendineux, une tachycardie et une hypotension. Le traitement des surdoses repose sur l'ingestion de charbon activé et si possible un lavage gastrique. Les émétiques doivent être évités puisque les actions antiémétiques des neuroleptiques inhibent leur efficacité. Les convulsions peuvent être traitées par diazépam IV ou phénytoïne. L'hypotension peut être traitée par noradrénaline mais pas par adrénaline. [8 ,40]

Le Tableau ci-dessous présente une synthèse des effets indésirables des principaux neuroleptiques.

	Dyskinésies aiguës	Syndrome parkinsonien	Akathisie	Dyskinésies tardives	Épilepsie	Prise de poids	Dyslipidémies	Hyperglycémie	Hyperprolactinémie	Effets anticholinergiques	Allongement du QT
Amisulpride	+	+	+	/	+	++	0	+	+++	0	+
Aripiprazole	0	0	+++	/	/	0	0	/	+	0	/
Chlorpromazine	+	++	++	++	++	+	++	+	+	+++	+
Clozapine	0	0	0	+?	+++	+++	+++	+++	0	+++	++
Halopéridol	+++	+++	++	+++	+	+	0	+	++	0	+
Olanzapine	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+	++	+
Quétiapine	0	0	/	/	+	++	+	++	0	0	+
Rispéridone	+	+	++	+	+	+	0	+	++	0	+
Sertindole	0	0	/	/	/	+	0	/	0	0	+++
Ziprasidone	0	+	/	+	/	0	0	/	+	0	++

Tableau 08: la fréquence relative des principaux effets indésirables des neuroleptiques

7-Interactions médicamenteuses des antipsychotiques :

S'il n'existe en pratique qu'une contre-indication absolue d'association médicamenteuse avec un neuroleptique. [9]

ASSOCIATION	EFFET	CONDUITE A TENIR
Médicaments allongeant l'intervalle QT.	Risque de torsade de pointe.	Association déconseillée ou CI (sultopride)
Alcool, opiacés, anxiolytiques, hypnotiques, antihistaminiques et tous dépresseurs du SNC	Potentialisation de la sédation	Eviter l'association

Lait, café, thé, jus de fruit	Modification du pH gastrique avec précipitation des phénothiazines	laisser un intervalle de 2h entre l'ingestion des produits et la prise des neuroleptiques.
Antiacides oraux, charbon, produits laitiers (phénothiazines, butyrophénones)	Inhibition de la résorption par alcalinisation du bol alimentaire.	Administration à distance.
Anti cholinergiques (antispasmodiques, antiparkinsoniens, anti histaminiques anciens)	Inhibition de la motilité digestive : diminution de la résorption. Potentialisation des effets latéraux anti cholinergiques.	Eviter association aux neuroleptiques à effets anti cholinergiques marqués (clozapine, phénothiazines pipéridinées et aliphatiques)
Antidépresseurs tricycliques	Augmentation de l'incidence des troubles du rythme. Inhibition réciproque du métabolisme (phénothiazines, halopéridol)	Adapter la posologie en diminuant les doses d'antidépresseurs et de neuroleptiques.
Lithium	Diminution de la résorption de l'halopéridol, de la chlorpromazine et de quelques autres molécules.	
Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, diphenylhydantoïne, barbituriques, phénylbutazone, doxycycline, rifampicine, griséofuline, etc)	Induction enzymatique avec diminution des taux de neuroleptiques du fait d'un catabolisme accéléré.	Adapter la posologie.
Inhibiteurs enzymatiques (cimétidine, paracétamol, contraceptifs oraux, isoniazide, disulfurame, etc)	Inhibition enzymatique avec augmentation des taux sériques de neuroleptiques.	Adapter la posologie.
Antihypertenseurs (surtout avec phénothiazines)	Risque d'hypotension.	Surveillance.
IMAO (surtout avec phénothiazines).	Risque d'hypotension.	Contre-indication.

L-DOPA, bromocriptine.	Antagonisme pharmacologique au niveau des récepteurs dopaminergiques.	
Insuline, antidiabétiques oraux (phénothiazines)	Diminution de l'effet hypoglycémiant.	Ajuster le traitement antidiabétique.
Digitaliques, médicaments à effet quinidine-like (phénothiazines)	Diminution de l'effet inotrope.	Eviter d'associer les produits.
Médicaments leucopéniants (clozapine)	Potentialisation des effets hémotoxiques.	

Tableau 09 : Interactions médicamenteuses des antipsychotiques :

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

CHAPITRE II
ELECTROPHYSIOLOGIE
CARDIAQUE.

Chapitre II :**ELECTROPHYSIOLOGIE DE CŒUR :**

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

1-Rappel ANATOMIQUE :

Il existe au sein du muscle cardiaque un tissu différencié, le tissu nodal, qui possède les mêmes propriétés que le myocarde commun (excitabilité, contractilité, conduction) mais qui en outre présente une propriété supplémentaire: l'automatisme. Son rôle est de créer l'impulsion électrique, qui est suivie de la contraction, et de conduire cet influx aux différentes cavités, coordonnant ainsi la contraction cardiaque.[41]

1-1-Anatomiquement: il est formé par[41-42] :

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

1-2-Histologie : Il existe 3 types de cellules

- cellules P : cellules pacemaker, arrondies, pâles, les seules douées automatisme: nœud sinusal et nœud auriculo-ventriculaire.
- cellules de Purkinje: faisceau de His et ses branches
- cellules transitionnelles: nœud sinusal et nœud auriculo-ventriculaire.[41-42]

a) le nœud sinusal ou sino-auriculaire (SA), b) le nœud auriculo-ventriculaire (AV), c) le faisceau auriculo-ventriculaire (faisceau de His), d) les branches droite et gauche de ce dernier et e) les myofibrilles de conduction (réseau de Purkinje).

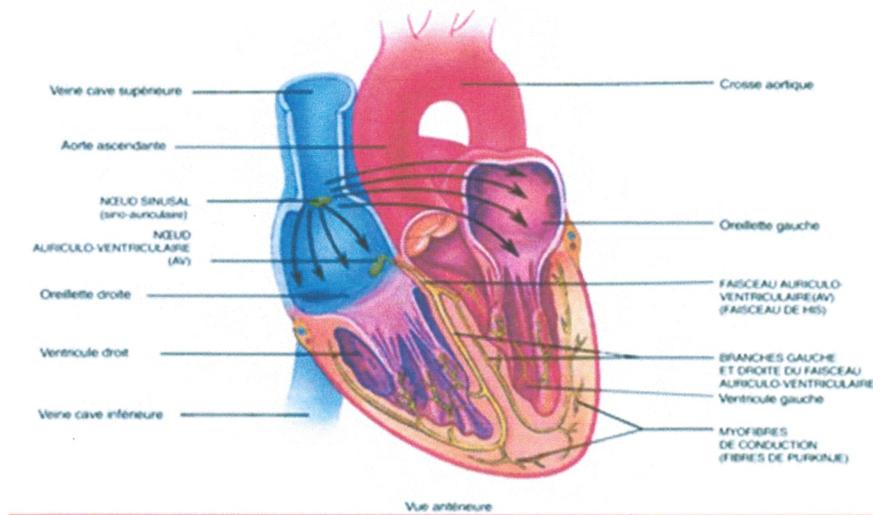


Figure 2 : Système de conduction du cœur. Les flèches indiquent le trajet de l'influx dans les oreillettes.

2-La conduction électrique et la conductivité :

L'influx cardiaque part des cellules automatiques du nœud sinusal appelées cellules pacemaker situées dans l'oreillette droite, se propage dans toutes les fibres auriculaires et descend vers le nœud auriculo-ventriculaire (AV), situé près de la portion inférieure du septum inter auriculaire, entre les deux oreillettes. A partir du nœud auriculo-ventriculaire, l'influx se propage vers un faisceau de fibres conductrices, le faisceau auriculo ventriculaire (AV) ou faisceau de His, la seule connexion électrique entre les oreillettes et les ventricules. Après s'être propagé le long du faisceau de His, l'influx se répand alors dans les branches gauches et droites, poursuivant sa course à travers le septum inter ventriculaire vers l'apex du cœur. Enfin, les myofibres de conduction (réseau de Purkinje) de large diamètre conduisent rapidement et d'une façon homogène l'influx dans la masse du tissu musculaire ventriculaire.[41-42].

3-Fonctionnement de la pompe cardiaque :

On peut diviser le cycle cardiaque en quatre phases :

3-1-phase première : « remplissage » :

Par la suite du relâchement du muscle ventriculaire, après sa dernière contraction, la pression est tombée dans les ventricules à quelques mm Hg seulement .au moment où elle tombe au-dessous de la pression qui existe dans l'oreillette la valve mitrale s'ouvre et le sang s'écoule dans les ventricules. Lorsque la pression intra ventriculaire dépasse la pression auriculaire, la valve mitrale se ferme.[42]

3-2-deuxième phase : « contraction iso volumique » :

La paroi ventriculaire développe une tension qui ne change pas le volume du ventricule.la pression du sang dans ce dernier s'élève rapidement, et au moment où la pression intra ventriculaire dépasse la pression de l'aorte qui est en diminuant, la valve aortique s'ouvre.[42]

3-3-troisième phase : « éjection » :

La pression dans l'aorte s'élève, et par la suite, elle sera un peu plus élevée en raison de l'énergie cinétique du sang (équivalente à 4mmHg dans l'aorte).cela entraine la fermeture de la valve aortique.[42]

3-4-quatrième phase : « relâchement iso volumique » :

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

La pression sanguine croit tout au long de cette phase pour atteindre une valeur maximale qui correspond à la fin de l'onde T de l'électrocardiogramme. L'éjection sanguine se poursuit plus lentement et par la suite s'installe la fermeture de la valve aortique.[42]

4-ELECTROPHYSIOLOGIE CELLULAIRE :

Les cellules cardiaques sont entourées d'une membrane traversée par des canaux qui, lorsqu'ils sont ouverts, laissent passer des ions, et génèrent un courant.

4-1-Automatisme et excitabilité :

Les variations de potentiel d'action dépendent de courants ioniques entrants et sortants intervenants dans un ordre déterminé.

4-1-1-Potentiel de repos: il est négatif de (-90 mV)

Les cellules au repos sont polarisées : - à l'intérieur, + à l'extérieur, en raison des différences de concentration en ions de part et d'autre de la membrane:[41]

- Na^+ et Ca^{++} à l'extérieur.
- K^+ à l'intérieur.

4-1-2-Potentiel d'action :

Lorsqu'elles sont excitées par un stimulus, les cellules myocardiques répondent par un potentiel d'action, c'est la variation du potentiel membranaire en fonction du temps. Les fibres myocardiques à réponse rapide (oreillettes, ventricules, système de His- Purkinje) montrent un potentiel d'action de type sodique en 5 phases :

Phase 0 : « De dépolarisation rapide » : liée à une entrée rapide et massive de Na^+ dans la cellule (canal sodique voltage dépendant) dans le sens de son gradient de concentration, suivie d'une entrée plus lente d'un courant calcico-sodique; ces mouvements ioniques sont passifs.[41-42]

Phase 1 : « De repolarisation initiale » : liée à une baisse de la conductance sodique et sortie d'ion potassium.

Phase 2 : « De plateau » : liée à un courant entrant de calcium (canal calcique lent), et un ralentissement du courant potassique sortant.

L'entrée de Ca^{++} dans la cellule favorisée par l'effet du sympathique et des catécholamines n'est pas suffisante pour activer directement les protéines contractiles mais qui entraîne la libération des ions Ca^{++} stockés dans le réticulum sarcoplasmique. L'accumulation combinée d'ions sodium et calcium dans le cytosol maintient la dépolarisation pendant 0.25s environ (250ms). Les ions Ca^{2+} se lient à la troponine, ce qui

permet aux filaments d'actine et de myosine de commencer à glisser les uns sur les autres en produisant l'effet de contraction.[41-42]

Les substances qui modifient le mouvement du Ca^{2+} à travers les canaux à Ca^{2+} lents influent sur la force des contractions cardiaques.

Phase 3 : « De répolarisation terminale » : liée à un courant sortant de K^+

Les canaux potassium voltage-dépendants (K^+) s'ouvrent, et les ions potassium (K^+) diffusent à l'extérieur de la fibre le long de leur gradient de concentration. Les canaux Na^+ et Ca^{2+} se ferment, ce qui ralentit, puis interrompt l'entrée de ces deux ions, c'est la période réfractaire relative qui se termine lorsque le potentiel de membrane est revenue à -40 mV.

Phase 4 : « de diastole » : la pompe à sodium rétablit les concentrations initiales de Na^+ et K^+ de part et d'autre de la membrane (dépolarisation diastolique lente pour le tissu nodal).

-Le calcium est pour une part stocké activement dans le réticulum endoplasmique et pour le reste expulsé par l'échangeur calcium-sodium.[41-42]

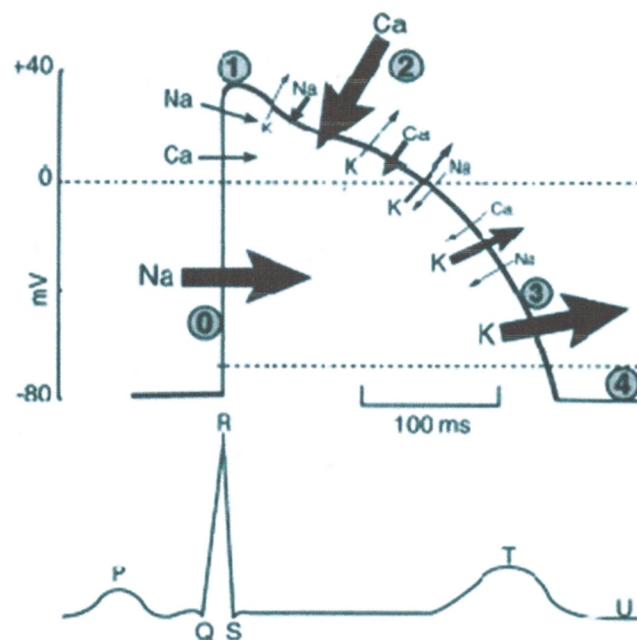


Figure03 : potentiel d'action

4-2-Innervations du cœur :

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

4-2-1/ le parasympathique : il agit par l'intermédiaire de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques .Il innerve essentiellement les oreillettes, et il module essentiellement la fréquence cardiaque.[41]

4-2-2/ le sympathique : il agit par l'intermédiaire de la noradrénaline sur les récepteurs adrénergiques (a et b). Il innerve les oreillettes et les ventricules, il module la vitesse de relaxation et la force de contraction.

Les deux systèmes modulent en permanence la fréquence de contraction intrinsèque du nœud sinusal et la vitesse de conduction de l'influx. [42]

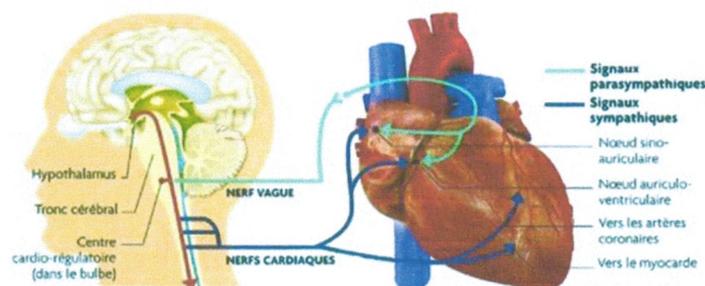


Figure04 ; innervation du cœur

5-1'Électrocardiogramme :

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

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

Dans la pratique clinique, l'ECG est enregistré en plaçant des électrodes sur les bras et les jambes et à six emplacements sur la poitrine. La personne étant au repos, Chaque électrode placée sur un membre et la poitrine, enregistre une activité électrique légèrement différente parce qu'elle se trouve dans une position différente par rapport au cœur. En comparant ces enregistrements aux enregistrements normaux, il est possible de déterminer si la voie de conduction est normale. L'ECG comprend, chronologiquement :

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

- un complexe rapide avec trois déflexions QRS de dépolarisation ventriculaire. C'est la propagation de l'onde d'excitation électrique à travers les ventricules. Peu après le début du complexe QRS, les ventricules commencent à se contracter.

- une onde T lente en rapport avec la repolarisation ventriculaire. C'est une déflexion ascendante, se produit juste avant le début de la décontraction des ventricules. L'onde T est plus petite et plus étendue que le complexe QRS parce que la repolarisation se fait plus lentement que la dépolarisation. D'habitude, la repolarisation auriculaire n'est pas visible dans un ECG, parce que le complexe QRS, plus grand, la masque. [41-42]

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

Le segment S-T va de la fin de l'onde S au début de l'onde T. il correspond à la période pendant laquelle les fibres ventriculaires contractiles sont entièrement dépolarisées.

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

L'analyse de l'électrocardiogramme doit être systématique. Elle débute par le rythme sinusal ou non, la fréquence cardiaque, l'axe électrique du cœur dans le plan vertical, la durée des intervalles PR et QT puis l'analyse de la forme et des amplitudes des différentes ondes (P, QRS, T). Ceci permet de détecter des arythmies, les troubles de conduction auriculo-ventriculaire, les hypertrophies, des troubles de conduction intra ventriculaires ou des troubles de repolarisation. Par exemple, Un élargissement de l'onde P, indique une hypertrophie de l'oreillette. Une onde R élargie indique généralement une hypertrophie ventriculaire. Une onde Q élargie peut indiquer un infarctus du myocarde. [41-42]

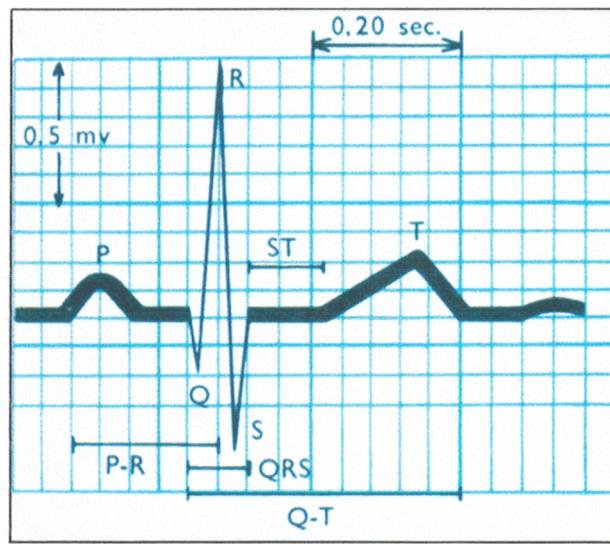


Figure05 : électrocardiographie : les différents segments.

6-L'électrocardiographie :

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

- les six dérivations des membres : sont situés dans un plan vertical.
 - **DI, DII, DIII** : dipolaires d'Einthoven
 - **aVR, aVL, aVF**: unipolaires de Gold berger.

- les six dérivations pré corticales : dites unipolaires sont plus proches du cœur et situés dans un plan horizontal.
 - **V1** :4ème espace intercostal droit ;
 - **V2** :4ème espace intercostal gauche ;
 - **V3** : entre V2 et V4 ;
 - **V4** :5eme espace intercostal sur la ligne medico clavulanique ;
 - **V5** :5ème espace intercostal sur la ligne axillaire antérieure ;
 - **V6** : 5ème espace intercostal sur la ligne axillaire moyen

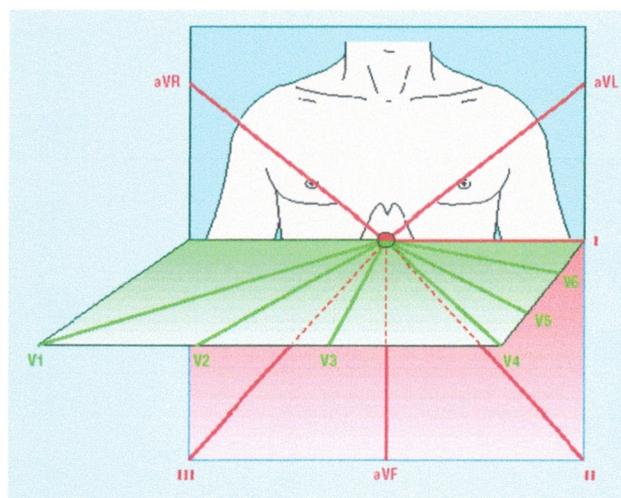


Figure 06 : les 12 dérivation d'un ECG

7- Intervalle QT

Temps qui sépare le début de la dépolarisation du myocarde ventriculaire (début du complexe QRS) de la fin de la repolarisation ventriculaire qui débute avant que les dernières cellules myocardiques ne soient dépolarisées (fin de l'onde T).

Il définit la systole électrique du ventricule, c'est une mesure indirecte de la dépolarisation et de la repolarisation ventriculaire [43].

C'est un marqueur électro cardiographique fondamental en électrophysiologie et en pharmacologie en raison des liens entre la durée du QT et la survenue d'arythmies ventriculaires potentiellement fatales.

La mesure s'effectue au repos, dans un état physiologique stable, dans la dérivation où le QT est le plus long et la fin de l'onde T la plus visible [43]. L'intervalle QT est utilisé en pratique pour la surveillance de la cardiotoxicité des antipsychotiques.

La valeur théorique du QT dépend du sexe, de l'âge et de la fréquence cardiaque d'une part et de la qualité de l'appareil, de manipulateur et de l'interpréteur de l'ECG, d'autre part. Le QT est discrètement plus long chez les femmes et augmente légèrement avec l'âge. Il se raccourcit quand la fréquence cardiaque augmente. Pour interpréter un QT, il faut donc le comparer aux valeurs observées à une fréquence cardiaque similaire. Pour cela, on peut [44] :

- ❖ utiliser une formule qui ajuste le QT en fonction de la fréquence (Intervalle QT corrigé) ; en utilisant la formule de Bazett. Les valeurs normales du QT corrigé (QTc) sont 20 msec plus longues chez la femme que chez l'homme. Son calcul permet de comparer la durée de la dépolarisation-repolarisation d'un individu à deux instants donnés (en général avant et après administration des neuroleptiques).

❖ comparer le QT mesuré au QT théorique donné par les réglettes en fonction de la fréquence du patient. C'est une méthode de débrouillage. Une valeur supérieure à 10% du QT théorique doit donner l'alarme (Syndrome du QT long). [44]

En cas d'incertitude sur la mesure du QT, l'ECG peut être répété, et un ECG d'effort peut être pratiqué, pour observer le degré de raccourcissement du QT lors de tachycardie.

8-Mesure ECG

L'intervalle QT est mesuré du début de l'onde Q à la fin de l'onde T (fig.7).

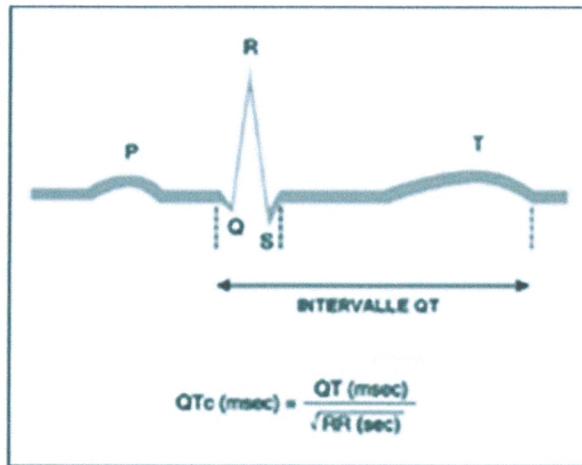


Figure 07: Electrocardiographie: mesure du QT et du QTc

Les erreurs de calculs résident généralement dans la difficulté à déterminer la fin de l'onde T, lorsque celle-ci est aplatie ou s'il y a la présence d'une onde U.

En principe, on considère que la fin de l'onde T se situe au point où la tangente de la partie descendante de l'onde T croise la ligne isoélectrique. Si l'onde T n'arrive pas à la ligne isoélectrique et se confond avec une onde U, il faut intégrer l'onde U dans le QT.[45]

Le QT devrait toujours être mesuré dans les dérivations II ou V5 afin de minimiser l'erreur de mesure. Les machines à ECG automatique calculent généralement le QT et le QTc, mais au vu des variations de la morphologie de l'onde T, il est préférable de le calculer manuellement, en utilisant la formule de Bazett (fig.07). Elle a le désavantage de surestimer le QTc dès que la FC dépasse les 100 /min.[46]

Valeurs normales :

À l'heure actuelle, la limite supérieure admise est comprise entre 420 et 500 ms, selon l'âge et le sexe [47]. La limite supérieure de la norme pour le QTc est de 450 msec chez l'homme et de 470 msec chez la femme. [48]

Ces valeurs sont étayées sur les résultats d'une étude ayant montré qu'un QTc > 440 ms était associé à une fréquence double de mort subite (6 693 patients avec holter - ECG). Pour d'autres auteurs, tels que Warner, la valeur limite du QTc est de 420 ms, et dans son étude comparant un groupe témoin, ne recevant pas de neuroleptiques à un groupe de patients sous neuroleptiques, 23 % de ces derniers présentaient un QTc > 420 ms versus 2 % dans le groupe témoin. Enfin Buckley dans un travail comparant les allongements de l'intervalle QT chez des patients hospitalisés pour intoxication volontaire par neuroleptiques, a estimé cette valeur seuil du QTc à 450 ms. [48-49]

Néanmoins un QTc > 500 msec et une augmentation du QTc de > 60 msec par rapport au QT mesuré sur l'ECG avant l'introduction de tout traitement sont prédictifs de l'apparition de torsades de pointe.

La relation entre le QTc et l'apparition de torsade de pointes n'est toutefois pas linéaire. Dans les syndromes du QT long congénital il existe de grandes variations dans le QTc dans une même famille. Le QTc fluctue aussi avec l'âge, le sexe, le moment de la journée, l'effort et les repas. [46]

CHAPITRE III

CARDIOTOXICITE DES

ANTIPSYCHOTIQUES

Chapitre III :

CARDIOTOXICITE DES ANTIPSYCHOTIQUES

La mortalité d'origine cardiovasculaire des patients schizophrènes est plus élevée que celle de la population générale et la plupart des morts subites inexplicables pourraient être dues à des arythmies ventriculaires ayant pour origine ou comme facteur prédisposant la prise d'antipsychotiques. Le risque cardiaque potentiel des antipsychotiques est connu de longue date et les premières publications ont paru peu après l'introduction des phénothiazines en 1954.

Les statistiques de mortalité chez les malades psychiatriques intéressent depuis une cinquantaine d'années de nombreux auteurs : Une étude de la littérature [50] portant sur 53 articles montre qu'il existe une surmortalité des malades mentaux, maximale entre 20 et 40 ans ; chez les schizophrènes, on note des ratios standardisés de mortalité (RSM) variant de 1,5 à 3 [51]. Une enquête prospective sur la morbi-mortalité et l'accès aux soins des patients schizophrènes montrait, concernant les décès par causes naturelles, un RSM de 1,8 ; une surmortalité importante chez les moins de 35 ans (dix fois la mortalité en population générale) [52].

1-Mort subite (MS) et la schizophrénie :

La question du rôle joué par la schizophrénie dans la mort subite (MS) cardiovasculaire est posée par une étude montrant un excès de décès de 4 % de jeunes schizophrènes sous antipsychotiques, attribuables à la fois au traitement, à la schizophrénie et au tabagisme, le stress généré par une agitation incontrôlable peut être incriminé, surtout si le sujet est isolé en chambre non ventilée : une réponse dysautonomique se solderait alors par un arrêt cardio-circulatoire. En cas de prescription concomitante d'antipsychotiques allongeant le QT, c'est une gâchette supplémentaire pour déclencher une mort subite ; le risque augmente avec la posologie. Mais s'il existe un risque à donner de fortes doses d'antipsychotiques au cours d'une forte agitation, il est à mettre en balance avec celui inhérent au retard thérapeutique chez un patient en décompensation psychotique : dépression, conduites auto et hétéro-agressives.

La surmortalité chez les schizophrènes peut en partie s'expliquer par des facteurs de majoration : les schizophrènes constituent une population à haut risque cardio-vasculaire [53] avec une mortalité cardiaque augmentée, 68 % de tabagisme (contre 35 % dans la population générale), plus de 40 % de syndrome métabolique, 13 % de diabète (contre 3 % dans la population générale), 27 % d'hypertension artérielle (contre 17 % dans la population générale). La surmortalité s'explique aussi par un sous-diagnostic des maladies sous-jacentes : il existe un défaut d'accès aux soins en raison d'un système de prévention défailant en psychiatrie, d'une mauvaise compliance du patient, ainsi que d'une mauvaise observance du traitement.[54]

Il existe un effet dose-dépendant :

➤ une étude rétrospective de mort subite des patients psychiatriques montre une corrélation statistiquement significative entre l'allongement du QTc retrouvé et la posologie de l'antipsychotique, avec pour les fortes doses un risque relatif (RR) de 5,3 ; et pour les très fortes doses un RR de 8,2.[50]

➤ Une étude prospective montre que les patients sous antipsychotiques ont un risque relatif (RR) d'arrêt cardiaque ou d'arythmie entre 1,7 et 3,2 et un risque relatif (RR) de mortalité de 2,6 à 5,8 ; [55]

il n'existe une relation dose-dépendante que pour la thioridazine avec un risque d'arrêt et d'arythmie 2,5 fois supérieur pour les doses les plus fortes, que la rispéridone est associée de façon significativement plus importante à des arrêts cardiaques et arythmies que ne l'est l'halopéridol, avec un risque relatif (RR) de 1,5, et qu'elle est associée à un risque plus élevé lors des faibles doses, en raison d'une prescription à basse posologie chez les patients ayant une plus grande vulnérabilité cardiaque. Donc, si chaque étude présente des faiblesses et des facteurs de confusion, elles sont unanimes pour affirmer que certains antipsychotiques peuvent augmenter le risque de mort subite, mais pas tous les antipsychotiques, et pas à n'importe quelle posologie. Les études concernant les phénothiazines (en particulier la thioridazine) montrent une cardiotoxicité, surtout pour des doses élevées. Concernant l'halopéridol, on retient des torsades de pointes pour des doses élevées. Quant à l'amisulpride, il ne semble responsable d'allongement du QT qu'avec l'ingestion de fortes doses [50-56].

Dans le cas des antipsychotiques atypiques, certaines études [57] montrent l'influence des biais de sélection (un taux de mortalité cardiaque de 0,82 sous sertindole contre 0,53 sous olanzapine retombe à 0,42 après exclusion des 80 % de patients sous sertindole souffrant de cardiopathie). Sous clozapine, on observe un allongement du QTc à des doses physiologiques[58]il n'existe pas d'allongement significatif du QTc sous aripiprazole[59].Concernant la ziprasidone, les essais pré thérapeutiques ont montré des allongements du QTc supérieurs à ceux retrouvés sous halopéridol, olanzapine ou rispéridone, mais inférieurs aux allongements sous thioridazine ou sertindole.[60]

Dans une étude comparant des populations sous différents antipsychotiques à des populations témoins [61],lathioridazine entraîne la plus importante prolongation du QT, puis la ziprasidone, avec une augmentation inférieure de 15 ms à celle de la thioridazine, mais supérieure de 12 ms à celle de la moyenne des autres antipsychotiques. La rispéridone prolonge le QT de 10 ms, alors que la littérature ne rapporte pourtant ni de torsade de pointe, ni de mort subite. À l'inverse, l'halopéridol, reconnu comme cause de torsade de pointe et de mort subite, allonge le QT de moins de 5 ms. Quel que soit l'antipsychotique utilisé, aucun ne montre de QTc supérieur à 500 ms. Enfin, l'association antidépresseur tricyclique et antipsychotique semble augmenter l'effet d'allongement du QT [62].

2-Mécanisme d'action :

2-1-Rappel sur le potentiel d'action :

Le potentiel d'action cardiaque est provoqué par des interactions complexes de flux d'ions au travers de la membrane cellulaire (fig08). La dépolarisation est la conséquence de l'entrée rapide de cations, Na^+ et Ca^{++} , dans la cellule (phase 0). La repolarisation débute avec une brève sortie d'ions K^+ (phase 1), le plateau (phase 2) se fait sous l'influence d'une entrée prolongée de Ca^{++} et de la sortie de différents flux de K^+ (phase3).[63]

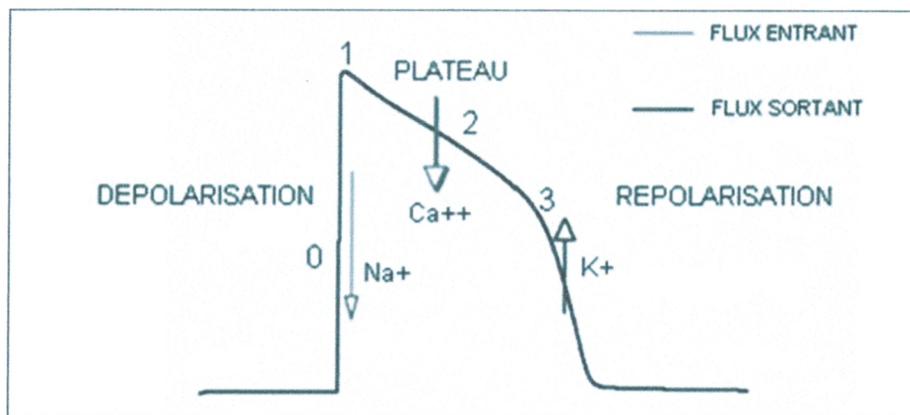


Figure 08: Potentiel d'action cardiaque.

2-2-Syndrome QT long :

La prolongation de l'intervalle QT reflète une prolongation du potentiel d'action d'une partie des cellules ventriculaires, les cellules M (des couches myocardiques moyennes), alors que les cellules péricardiques conservent un potentiel d'action plus court. Le long QT dénote donc de l'hétérogénéité de la dépolarisation, qui est le substrat pour une arythmie par «réentrée». De plus, certaines cellules présentent une instabilité électrique, développant une nouvelle dépolarisation juste avant la fin de la phase de dépolarisation (un phénomène appelé after-dépolarisation). Ce sont ces extrasystoles qui se propagent de façon inhomogène dans le myocarde, qui initient les torsades de pointes. Souvent, il y a plusieurs extrasystoles avant le déclenchement de torsades de pointes, et l'allongement marqué du QT suivant les pauses post-extra- systoliques augmente encore la dispersion de la repolarisation, jusqu'au point où la torsade peut se développer (un phénomène appelé «warm-up»). [64]

Sur l'ECG de surface, le complexe QRS correspond à la dépolarisation cardiaque et l'onde T à la repolarisation. Un délai dans la repolarisation cardiaque allongera l'intervalle QT (fig09). La prolongation de la repolarisation est une condition favorisante pour le développement d'arythmies ventriculaires, en particulier pour la «torsade de pointes», qui est caractéristique du syndrome du QT long. [65]

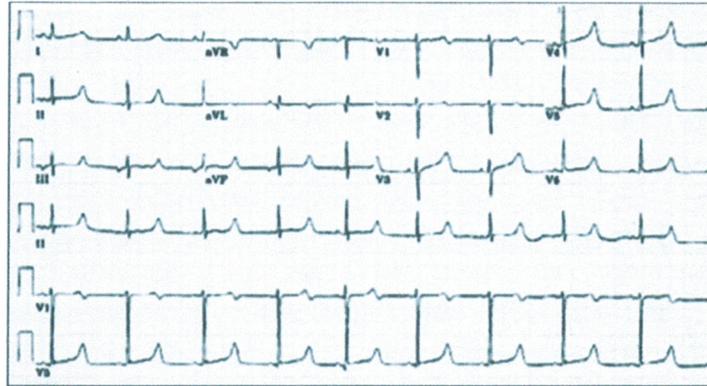


Figure09: Electrocardiogramme: allongement du QT chez un enfant de 9 ans sous rispéridone, traité par érythromycine pour une Pneumonie à Mycoplasme.

2-3-Les canaux potassiques « IKr » :

La plupart des psychotropes allongeant le QT agissent directement sur des canaux responsables d'un courant potassique appelé IKr.

Ces canaux potassiques sont subdivisés selon leur vitesse d'activation et de conductibilité: très rapide (IKur «ultra rapid»), rapide (IKr «rapid») et lent (IKs «slow») et sont responsables de la repolarisation ventriculaire.[66]

Ces canaux sont constitués de protéines codées par un gène appelé human ether-à-gogé (HERG) ou selon l'appellation plus récente KCNH2. Le courant repolarisant traversant ces canaux est ralenti suite au blocage par certains médicaments[66]

Le canal IKr est inhibé par différentes classes de médicaments. Son inhibition provoque une diminution de la sortie du potassium de la cellule et une prolongation de la phase de repolarisation. La grande affinité de ces médicaments pour ce canal ionique serait due à des propriétés chimiques et structurelles spéciales d'IKr. Le même canal ionique est impliqué dans la forme la plus fréquente du syndrome du QT long congénital, le LQTS2.[67]

NB :

Ces canaux IKr ne sont pas les seuls sur lesquels les antipsychotiques sont susceptibles d'interagir. Ces disparités d'une molécule à l'autre expliquent que leur potentiel d'allongement du QT ne soit pas étroitement lié à leur seul pouvoir inhibiteur de ces courants potassiques. Le fait pour un antipsychotique de présenter des effets bloqueurs des canaux calciques ou au contraire des propriétés alpha1 ou beta bloquantes, peut rendre compte de son potentiel plus ou moins fort à entraîner des troubles du rythme cardiaque[68]

Ces données permettent de mieux comprendre le manque de prédictibilité pré-clinique de cet effet secondaire qui bien souvent n'émergera qu'au cours des essais cliniques, voir après la commercialisation du médicament.

Les données cliniques sont donc tout à fait indispensables pour préciser ce risque, ce qui explique à l'heure actuelle les contraintes imposées par les autorités d'enregistrement pour l'obtention des autorisations de mise sur le marché (AMM).

la commercialisation du sertindole est suspendue dans l'attente d'analyses complémentaires concernant l'imputabilité des décès survenus lors des essais cliniques avec cet antipsychotique. [69]

3-Les médicaments antipsychotiques :

La plupart des antipsychotiques présentent des effets électro physiologiques similaires aux anti arythmiques de classe I_a pouvant être responsables d'allongement de l'intervalle QT à l'origine de torsades de pointes.

Parmi les antipsychotiques, certains possèdent un risque élevé d'arythmie, lié à leur effet sur le QT. Il s'agit de la thioridazine, du pimozide, du sultopride, du dropéridol et dans une moindre mesure de l'halopéridol et de la chlorpromazine. Concernant les antipsychotiques atypiques dits de nouvelle génération, il est possible de hiérarchiser ce risque avec d'une part, le sertindole actuellement retiré du marché et dans une moindre mesure la ziprasidone, puis la rispéridone et enfin un dernier groupe comprenant la quétiapine, la clozapine et l'olanzapine dont l'effet sur le QT est négligeable.[70-71]

En 1999, l'American Heart Association (AHA) a émis des recommandations pour la surveillance cardiovasculaire des enfants et adolescents recevant des médicaments psychotropes. A ce jour, de nombreux nouveaux médicaments avec effet potentiel sur l'intervalle QT sont prescrits, ce qui coïncide avec une augmentation des cas rapportés de toxicité. L'allongement du QT constitue actuellement la cause la plus fréquente de restriction d'usage et de retrait de médicaments du marché[69].

Médicament DCI	Classe – Indication	AMM	Retrait
Thioridazine (Melleril)	Antipsychotique	1959	2005
Térodiline (Mictrol)	Incontinence urinaire	1983	1991
Terfénadine (Teldane)	Antihistaminique	1985	2002
Astémizol (Hismanal)	Antihistaminique	1988	1999
Cisapride (Prepulsid)	Procinétique gastro- œsophagien	1993	2001
Gréapfloxacine (Raxar)	Antibiotique	1998	2003
Sertindole (Serdolect)	Antipsychotique	1997 réintroduction 2006	1998

Tableau10 : Exemples de médicaments retirés du marché en raison du prolongement de l'intervalle QT et du risque de torsades de pointe.

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

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

Tableau11 : Classification empirique des psychotropes en fonction du risque de torsades de pointes, basée sur l'observation et les rapports de cas rapportés en pharmacovigilance.

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

3-1- Les antipsychotiques en cause:

3-1-1-Données cliniques concernant les antipsychotiques conventionnels :

- **Phénothiazines :**

De nombreux décès de patients par mort subite ont été rapportés avec la thioridazine. En particulier sur une série de 49 cas, la moitié prenait ce neuroleptique en monothérapie dans 75 % des cas [72]. Reilly a montré que le fait de prendre de la thioridazine, particulièrement à forte dose ($> 600 \text{ mg.j}^{-1}$) représentait un facteur de risque d'allongement pathologique de l'intervalle QT, et ceci de façon dose-dépendante [73]. De même pour Buckley [74] la thioridazine est l'un des antipsychotiques les plus dangereux en termes de toxicité cardiaque, notamment en cas d'intoxication. Récemment, deux cas de torsades de pointes graves sous thioridazine à doses thérapeutiques ont été rapportés, associés à une hypokaliémie [75].

D'autres phénothiazines ont été liées à des troubles du rythme, en particulier la chlorpromazine, ce qui a valu une mise en garde dans le texte de l'AMM de l'ensemble des neuroleptiques de cette classe.[40]

Il faut toutefois noter l'extrême rareté des cas rapportés avec la cyamémazine qui semble relativement sûre à ce niveau (1 cas pour 5 767 patients sur 293 jours de traitement) d'après les dernières données de pharmacovigilance de la firme Aventis.

- **Butyrophénones**

Le premier cas de torsades de pointes sous halopéridol utilisé à doses thérapeutiques, mais élevées (50 mg.j^{-1}), a été décrit en 1990 [76]. Cette arythmie a été précédée d'un important allongement du QTc de 720 ms, avant de revenir à la normale trois jours après l'arrêt de l'halopéridol. Depuis, plusieurs cas similaires ont été rapportés [77].

Plusieurs cas identiques ont été notés lors de l'utilisation de dropéridol sous forme injectable. Des auteurs ont montré que l'augmentation du QTc était proportionnelle à la dose de dropéridol injectée, cet allongement passant de 37 ms lors de l'utilisation d'une dose de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$, à 44 ms sous $0,175 \text{ mg.kg}^{-1}$ et 59 ms avec une posologie de $0,25 \text{ mg.kg}^{-1}$ [78]. Ces observations relayées par plusieurs décès lors de l'administration intramusculaire de plus de 100 mg de dropéridol ont amené la suppression des ampoules dosées à 50 mg, qui ont été remplacées par un dosage 10 fois plus faible. Concernant l'utilisation du dropéridol par voie orale, Reilly a montré que sur 37 patients recevant des doses thérapeutiques de dropéridol, 6 ont présenté un allongement de leur QTc $> 450 \text{ ms}$. [79]

- **Pimozide**

L'imputabilité du pimozide dans la survenue d'arythmies ventriculaires et de décès est bien étayée. Entre 1971 et 1995, 40 cas de torsades de pointes sévères dont 16 cas de décès ont été enregistrés par la Commission de pharmacovigilance américaine. Ces propriétés arythmogènes seraient dues au blocage des canaux calciques membranaires.

Ces données ont justifié la mention d'un certain nombre d'avertissements sur ce risque, dans les mentions légales européennes de la ziprasidone. Il est ainsi rappelé que cet antipsychotique atypique augmente l'intervalle QTc de 30 à 60 ms chez 11 % des patients, ce qui justifie de ne pas l'administrer en coprescription avec d'autres médicaments prolongeant le QT, de corriger une hypokaliémie ou hypomagnésémie préexistante et de réaliser un ECG réalement au début de traitement en cas de cardiopathie sous-jacente. Il est également recommandé d'arrêter le traitement en cas de QTc supérieur à 500 ms [83].

- **Sertindole**

Le sertindole est le premier antipsychotique atypique dont la commercialisation a été suspendue par son fabricant en raison d'accidents mortels imputables à des troubles du rythme. Cette suspension a été décidée dans l'attente d'une analyse approfondie de son rapport bénéfice/risque. Plusieurs cas d'arythmies sévères et de décès ont été décrits dans la littérature. Bien que l'imputabilité du sertindole dans la survenue de 16 décès en relation avec un problème cardiologique parmi 2 194 patients inclus dans des essais cliniques ne soit pas formellement démontrée, 13 arythmies sévères, associant allongement du QTc et torsades de pointes ont été également décrites. Ces données de pharmacovigilance viennent confirmer certains résultats *in vitro* ayant montré une inhibition sur les canaux potassiques HERG avec de faibles concentrations de sertindole. [84-85].

- **Clozapine**

Plusieurs cas d'anomalies électrocardiographiques ont été décrits lors de l'utilisation de clozapine. Lors d'une récente analyse sur les modifications des tracés d'ECG réalisés chez des patients mis sous clozapine, il a été retrouvé 24,5 % d'anomalies apparues avec cet antipsychotique. Sur ce pourcentage correspondant à 13 patients, un seul a montré un allongement du QTc significatif à 533 ms [86]. Il faut souligner que cet allongement du QTc s'est normalisé au bout d'un mois malgré la poursuite du traitement. Par ailleurs, aucun cas d'arythmie ventriculaire n'a été rapporté chez des patients prenant de la clozapine. Pourtant, des travaux *in vitro* ont montré que la clozapine inhibait les canaux potassiques HERG de façon similaire à des antipsychotiques comme la thioridazine et l'halopéridol pour lesquels des arythmies mortelles ont déjà été décrites [72].

- **Amisulpride**

L'amisulpride paraît être un antipsychotique peu enclin à entraîner un allongement du QTc. Le seul cas rapporté dans la littérature, concerne un surdosage volontaire de 3 g d'amisulpride n'ayant entraîné qu'un allongement peu important du QTc à 380 ms [87]. Aucun cas de trouble du rythme n'a été décrit avec cet antipsychotique atypique.

- **Risperidone**

Quelques cas d'élargissement du complexe QRS et d'allongement de l'intervalle QTc ont été rapportés au cours des études cliniques menées avec la rispéridone[88-89]. Un seul cas de décès par arrêt cardiaque a été décrit, associé à un élargissement du QRS à 160 ms et un allongement du QTc à 480 ms, ceci à dose thérapeutique (4 mg.j⁻¹) et en l'absence d'antécédent cardiovasculaire [90]. Dans le cadre de surdosage volontaire, plusieurs cas d'allongement du QTc ont été décrits, dont un cas associé à une tachyarythmie accompagnée d'un QTc à 560 ms après ingestion de 110 mg de rispéridone. Toutefois, l'existence d'une hypokaliémie concomitante et l'existence d'une pathologie cardiovasculaire sous-jacente rend l'imputabilité de la rispéridone délicate.

On peut conclure qu'en dehors du contexte de surdosage et l'existence de facteurs de risque associés, la rispéridone, malgré la possibilité d'allonger le QTc, présente un faible risque d'entraîner des arythmies ventriculaires. [91]

- **Olanzapine**

L'ensemble des études électrocardiographiques réalisées lors des études cliniques menées avec l'olanzapine conclut à un risque quasi inexistant d'allongement du QTc, de l'ordre de 1 à 3 ms, soit du même ordre que ce qui est retrouvé dans les groupes placebo de ces études[88-92].

Les auteurs concluent à l'absence d'interaction de l'olanzapine sur la repolarisation ventriculaire, ces données cliniques venant confirmer les données in vitro. L'olanzapine aux concentrations thérapeutiques, bloque en effet moins de 10 à 15 % des canaux potassiques HERG, à la différence d'autres antipsychotiques comme le sertindole et la ziprasidone dont l'action sur ces mêmes canaux ioniques s'exerce pour des concentrations nettement plus faibles [72]. L'olanzapine est considérée comme étant un antipsychotique particulièrement sûr au niveau rythmologique. Une méta-analyse réalisée sur 1 342 patients inclus dans des essais et ayant reçu entre 5 et 20 mg.j⁻¹ d'olanzapine, a montré un QTc compris entre 450 et 500 ms chez seulement 3 % des patients et aucun allongement supérieur à 500 ms [89].

- **Quétiapine**

La quétiapine paraît être un antipsychotique atypique relativement sûr de point de vue rythmologique. L'analyse des essais cliniques réalisés met en évidence un allongement moyen du QTc de 8 ms, sans aucune conséquence clinique et sans que le QTc ne dépasse les 500 ms [93]. Ces données ont été confirmées par Mc Manus sur un échantillon de 159 patients âgés de plus de 65 ans et ayant reçu une posologie moyenne de 100 mg.j⁻¹ (25-800 mg.j⁻¹) de quétiapine, sans modification de l'intervalle QTc[94]. Toutefois, un cas de surdosage de quétiapine (50 comprimés à 200 mg) associé à un allongement de l'intervalle QTc important (710 ms) a été décrit récemment, sans complication de troubles du rythme ventriculaire. Il est intéressant de noter dans ce cas clinique la prise concomitante de fluvoxamine, antidépresseur connu pour ses propriétés inhibitrices enzymatiques sur le cytochrome P450 3A4, impliqué dans le métabolisme de la quétiapine. Les auteurs concluent à la prudence lors d'utilisation de fortes posologies de quétiapine ou lors de son association à la fluvoxamine. [95]

4-Facteurs de risques :

Plusieurs études épidémiologiques ont démontré que la mortalité d'origine cardiovasculaire des patients schizophrènes était plus élevée que celle de la population générale (risque relatif de décès augmenté de 33 %). Cette augmentation de la mortalité est à mettre en parallèle avec l'existence dans cette population de plusieurs facteurs de risque tels que [96, 97, 98]:

1-le tabagisme, une mauvaise hygiène alimentaire, la sédentarité et la prévalence plus importante des conduites addictives (alcool, stupéfiants...).

2- la dose : Le risque d'allongement du QT étant dépendant de la dose, ce que confirme l'étude de Reilly, il est recommandé d'éviter les posologies trop élevées ou de surveiller alors régulièrement l'ECG. [79]

Il faut également noter que les torsades de pointes apparaissent généralement en début de traitement [99]. Il existe par ailleurs une susceptibilité particulière des anorexiques qui impose une prudence particulière lors de la prescription d'antipsychotiques chez ces patientes [100].

3-age : Il a également été noté une corrélation significative entre l'allongement du QT et un âge supérieur à 65 ans

4- le sexe : Le risque de torsade de pointes d'origine médicamenteuse est plus élevé chez les personnes de sexe féminin. La cause est inconnue mais l'hypothèse de facteurs hormonaux a été évoquée [101].

5-Les troubles électrolytiques [102]

- L'hypokaliémie (est définie par une concentration plasmatique de potassium inférieure à 3,5 milli moles par litre)
- et l'hypomagnésémie (lorsque sa valeur est inférieure à 1,7 mg/dl)

Sont des facteurs de risque pour la torsade de pointes médicamenteuse. L'hypokaliémie, même à des valeurs à la limite inférieure de la norme, diminue le passage de potassium transmembranaire et prédispose à bloquer le canal IKr. [103]

6-Bradycardie, hyperstimulation sympathique (extrême agitation dans le cas des patients psychotiques ou une grande frayeur, une colère ou un effort intense chez les patients atteints d'un allongement de l'intervalle QT congénital.),

7-Cardiopathie congénitale : Les cardiopathies les plus à risque de troubles du rythme ventriculaire sont les tétralogies de Fallot, les ventricules uniques et les cardiomyopathies hyper- trophiques ou dilatées. Il faut donc être prudent en prescrivant des médicaments prolongeant le QT à ces patients.

8- L'association de médicaments : ce risque pour un antipsychotique donné est majoré en cas d'utilisation de posologies élevées ainsi qu'en cas d'association,[104]

- ❖ Soit à un autre médicament connu pour allonger le QT et provoquer des torsades de pointes (tableau 12).

Psychotrope	Amitryptiline - Chlorpromazine – Clozapine -Fluoxétine - Halopéridol –Imipramine – Olanzapine –Risperidone-Sertraline.
Anti arythmiques :	<ul style="list-style-type: none"> • Surtout les antiarythmiques de classe IA (disopyramide, quinidine) • et de classe III (amiodarone, sotalol) • Moins fréquemment les antiarythmiques de classe IC (tels que le flécaïnide)
L'antiémétique	<ul style="list-style-type: none"> • Dompéridone : prudence avec des doses > 30 mg par jour)
Médicaments anti-infectieux:	<ul style="list-style-type: none"> • Erythromycine (surtout en i.v.), • clarithromycine, • azithromycine (avec l'azithromycine, un risque de mort subite a été décrit récemment; voir rubrique " Bon à savoir " • Moxifloxacine (dans une moindre mesure également • la lévofloxacine et l'ofloxacine) • Amphotéricine B (surtout en cas de doses élevées et de perfusion rapide) • Chloroquine
Antitumoraux:	-Trioxyde d'arsenic -Inhibiteurs de la tyrosine kinase (dasatinib, géfitinib.....)
L'antiémétique ondansétron (surtout à doses élevées par voie intraveineuse);	les autorités de la santé, ont décidé récemment que la dose maximale administrée en une fois en intraveineux avant une chimiothérapie ne peut pas dépasser 16 mg : <ul style="list-style-type: none"> • Torémifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes • Méthadone, un analgésique morphinique
Antifongiques	Fluconazole Itraconazole Kétoconazole
Pulmonaire	Salbutamol Salmétérol Terbutaline

Tableau 12: Médicaments pour lesquels un risque d'allongement de l'intervalle QT est bien connu

- ❖ Soit à un médicament capable d'inhiber le métabolisme hépatique de l'antipsychotique :

9-Le système du cytochrome P450 (CYP450) :

Par ailleurs, certaines substances peuvent augmenter les taux plasmatiques des médicaments allongeant le QT en ralentissant leur catabolisme, par inhibition des cytochromes (principalement l'iso-enzyme P-450 CYP3A4).

CHAPITRE III _____ CARDIOTOXICITE DES ANTIPSYCHOTIQUES

Le CYP450 est responsable de l'oxydation et du métabolisme de plus de 90% des médicaments. Il existe plusieurs iso enzymes du CYP450 dont les 5 plus fréquemment impliqués sont: 3A4, 2C19, 1A2, 2C9 et 2D6(13). Tableau 1

La plupart des médicaments psychotropes (l'acide valproïque, et de l'halopéridol) de même que les macrolides, les antifongiques (ketoconazole) et les antirétroviraux sont métabolisés par l'iso enzyme hépatique 3A4 ou 2D6. Si un autre médicament métabolisé par le même iso enzyme est associé, il se produira une inhibition compétitive du métabolisme pouvant mener à un surdosage et un allongement du QT.[104]

Le ketoconazole est particulier puisqu'il a une double action d'inhibition des canaux potassiques (d'allongement du QT) et d'inhibition du CYP3A4.

	Inhibiteurs	Substrats
1A2	Cimétidine Fluoroquinolone Fluvoxamine	Théophylline Clozapine Imipramine Méxilétine Naproxène
2C9	Amiodarone Fluconazole Isoniazide	Diclofenac Ibuprofen Piroxicam Tolbutamide Gilpizide Irbesartan Célécoxib Fluvastatine Naproxène Phénytoïne Sulfaméthoxazole Warfarine
2C19	Fluoxétine Fluvoxamine Kétoconazole Lansoprazole Oméprazole	Progestérone Oméprazole Lansoprazole Pantoprazole Diazépam Phénytoïne Phénobarbital Amitryptiline Clomipramine Cyclophosphamide

2D6	Amiodarone Chlorphéniramine Cimetidine Clomipramine Fluoxétine Halopéridol Méthadone Paroxétine Quinidine Ranitidine Ritonavir Disulfiram	Métoprolol Propafénone Amitriptyline Clomipramine Imipramine Paroxétine Halopéridol Risperidone Thioridazine Codéine
2D6		Flécaïnide Ondansétron Tramadol Venlafaxine Paracétamol Ethanol Nortriptyline
3A4,5,7	Delaviridine Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Amiodarone Cimetidine Clarithromycine Diltiazem Erythromycine Fluvoxamine Itraconazole Kétoconazole Vérapamil	Clarithromycine Erythromycine Quinidine Alprazolam Diazépam Midazolam Cyclosporine Tacrolimus Indinavir Ritonavir Saquinavir Chlorphéniramine Amlodipine Diltiazem Félodipine Nifédipine Atrovastatine Simvastatine Halopéridol Méthadone Pimozide Sildénafil

Tableau 13: La liste des médicaments utilisés fréquemment et dépendant du CYP450.

10-syndrome du QT long congénital :

Plusieurs gènes ont été impliqués dans la pathogenèse du syndrome du QT long congénital avec trois loci responsables de la majorité des cas décrits: le LQTS1 sur le chromosome 11p15.5, le LQTS 2 sur le chromosome 7q35-36, et le LQTS3 sur le chromosome 3q21-24.

On reconnaît deux phénotypes cliniques, le syndrome de Jerwell-Lange- Nielsen, récessif, associé à une surdité et le syndrome de Romano-Ward, dominant, sans surdité. Ces syndromes se manifestent par des syncopes, des convulsions inexpliquées et des morts subites déclenchées par différents facteurs telle que la peur, les bruits forts, l'effort, la natation ou la bradycardie.[105]

Chez les enfants avec QT long congénital, la prise de médicaments allongeant le QT peut précipiter la torsade de pointes.

Chez les sujets normaux, il existe une réserve des courants repolarisants, et une inhibition de ces courants par un médicament reste sans effet notable sur la durée de la repolarisation cardiaque et du QT. Chez les sujets atteints, l'expression de l'anomalie génétique est mineure, c'est- à-dire non détectable dans les conditions de bases. Cette anomalie conduit à une diminution de la «réserve de repolarisation», et lors de l'exposition à des agents bloquant les courants repolarisants, est responsable de l'apparition du syndrome du long QT. Certaines mutations des gènes codant pour les canaux potassiques IKr ont d'ailleurs été décrites en association avec la survenue d'un long QT acquis.[106-107-108]

5-Prévention :

La prévention d'une atteinte cardiotoxique des neuroleptiques, impose le dépistage des allongements de l'intervalle QT. Ces anomalies du QT peuvent être soit iatrogènes (QT acquis médicamenteux), soit spontanées chez des patients atteints du syndrome du QT long congénital.[49]

Idéalement, tous les patients devraient bénéficier d'un ECG préalable à l'instauration d'un traitement par antipsychotique, de façon à être vigilant dans le choix,

L'adaptation et la surveillance du traitement de ceux qui ont un QT long (acquis ou congénital). Dans le même ordre d'idée, l'enregistrement ECG devrait être réalisé au moment de la concentration maximale de l'antipsychotique administré, car l'allongement du QT est dépendant de la concentration plasmatique.

La mesure de prévention la plus simple est d'éviter la prescription de plus d'un médicament prolongeant le QT. Cette mesure n'est cependant pas toujours possible, par exemple lors d'un traitement nécessitant plusieurs médicaments psychotropes. Dans les cas à risque, le QT doit être contrôlé 4-7 jours après l'introduction du traitement. En particulier, un contrôle ECG est recommandé lors de la prescription d'un psychotrope à haute dose ou après l'introduction d'un traitement antiarythmique de la classe I ou III, dans le but de dépister une

augmentation anormale du QT qui impose une diminution voire une suspension du traitement le temps de vérifier l'absence d'associations médicamenteuses iatrogènes, de posologies trop élevées et d'autres facteurs de risque. [109]

Il faudrait également doser avant l'instauration du traitement la kaliémie, voire la magnésémie, afin de corriger les désordres ioniques pouvant favoriser ces troubles. Cette attitude n'est malheureusement pas réaliste dans la pratique quotidienne, en situation d'urgence (agitation, refus des soins) ou en consultation.

Toutefois la vérification de l'ionogramme sanguin, au même titre que celle des transaminases hépatiques et de la NFS, doit être réalisée régulièrement dans le cadre d'un bilan standard de surveillance.

Lors des consultations suivantes, Il est donc important que le médecin prescripteur soit conscient des effets secondaires possibles, qu'il s'assure que le traitement médicamenteux est bien supporté pour minimiser les risques de complications, s'il y a eu l'apparition de nouveaux symptômes, prise d'autres médicaments, changements de dosage, des facteurs de risque. Si nécessaire on répètera l'ECG.[106]

NB :

Par ailleurs, il faut garder en mémoire le fait qu'un ECG ponctuel normal ne permet pas d'éliminer ce risque, l'allongement du QT pouvant être fluctuant. Pour être tout à fait rigoureux.

un patient très agité aura besoin de doses élevées d'antipsychotiques, ce qui devrait diminuer les symptômes psychotiques et la vulnérabilité au stress ; mais, d'un autre côté, les actions pharmacologiques du médicament peuvent interagir avec le stress et rendre le sujet plus vulnérable aux arythmies cardiaques et complications autonomiques. Il est d'ailleurs possible d'envisager cette question d'un tout autre point de vue : les patients agités réclament beaucoup plus d'attention de la part de l'équipe que les patients déficitaires, et bénéficient donc d'un suivi plus rapproché que les autres, ce qui devrait diminuer le risque de mort subite. En attendant, « il serait trop tentant de conclure que toute mort subite survenant en présence d'un antipsychotique est due au médicament, et que toute mort subite survenant chez un patient sans neuroleptique aurait pu être prévenue par l'usage de ce médicament[81].

CHAPITRE IV
PARTIE PRATIQUE.

CHAPITRE IV:**PARTIE PRATIQUE****1. Introduction :**

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

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 Q-T 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. [85] 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. 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, mais n'augmente pas la fréquence des torsades de pointes chez ces mêmes patients exempts de pathologies cardiaques. L'arythmie induite par l'allongement médicamenteux du QT est donc un phénomène rare mais potentiellement létal, touchant le plus souvent une population jeune, et pour laquelle une prévention est possible. [85]

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 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 et après l'exposition aux antipsychotiques. Donc chaque patient est considéré comme son propre contrôle, ceci pour augmenter la fiabilité de l'étude 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, 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 moins de 17 ans.
- Sujets présentant une affection cardiovasculaire connue ou dépistée au préalable de l'étude : antécédents de dysrythmies ou d'anomalies structurelles cardiaques.

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

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

-Les antidépresseurs tricycliques

-Les antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine...)

-Les antihistaminiques tels que prométhazine, Cétirizine

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

Tableau14 : Les normes de l'intervalle QT

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), ces calculs ont été effectués par un spécialiste en cardiologie (le même cardiologue pour tout les ECG) 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 :

3-4-2-a/Partie identification :

Données sociodémographiques:

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

Données socio comportementales :

- Habitudes toxiques.
- La profession

3-4-2-b/ Corps du questionnaire :

Antécédents :

- Antécédents médicamenteux
- Antécédents cardiovasculaires personnels
- Antécédents cardiovasculaires familiaux

Données cliniques :

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

Donnée para cliniques :

- Date du 1^{er} 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 électrocardiogramme à 12 dérivations : SCHILLER AT-2 PLUS.

3.5. 1. Manipulateurs :

Les deux manipulatrices sont : Melle Achouri Fayza et M^{me} Brahami née Ayad Fayza.

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 : 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

Électrodes en positions précordiales :

V1 -V2 -V3 (entre V2et V4)

V4 -V5 -V6 (même hauteur que V4).



Figure 10 : emplacement des électrodes au moment de la mesure

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 2 enregistrements l'avant le début du traitement et l'après trois 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

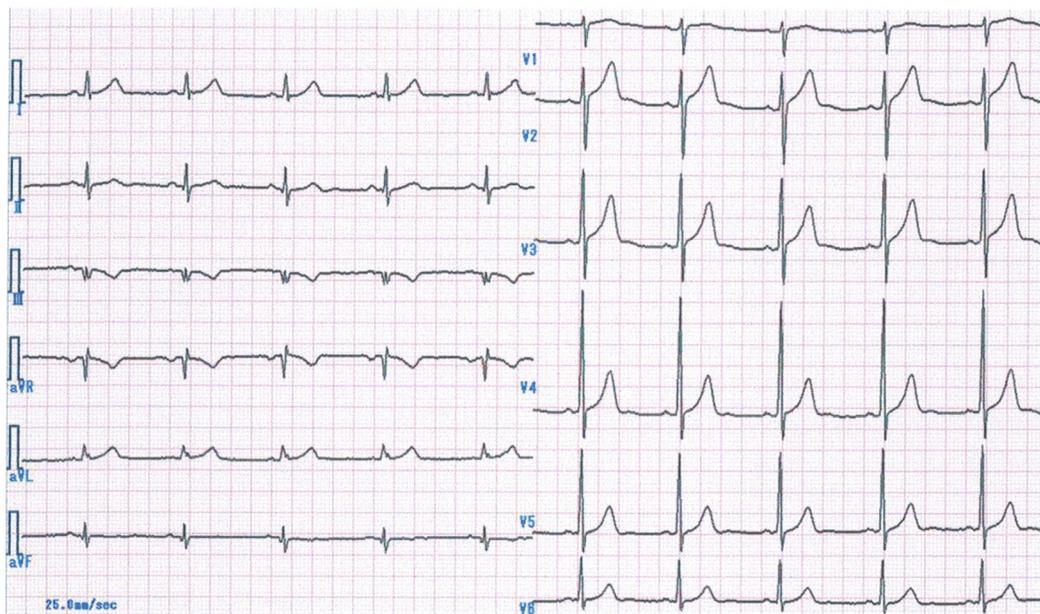


Figure 11: exemple d'un tracé ECG ou les 12 dérivation apparaissent

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

1 mm = 0,04 seconde ou 40 ms

2,5 cm = 1 seconde

Etaonnage 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 :

3-5-3-a/Méthode de calcul de l'intervalle QT :

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

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

3.6. Traitement statistique des données:

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

CHAPITRE V

RESULTAS.

CHAPITRE V :RESULTAS

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 :

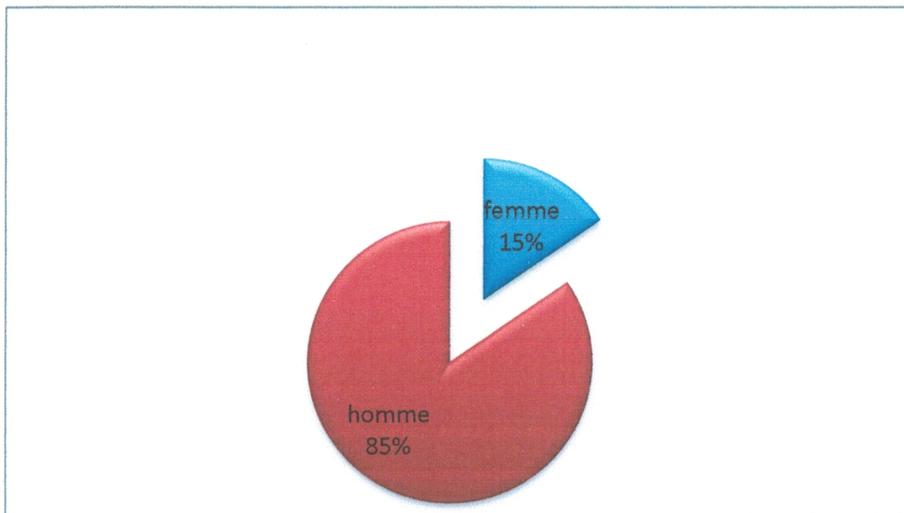


Figure 12 : répartition des patients selon le sexe.

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

2-2- Selon L'âge :

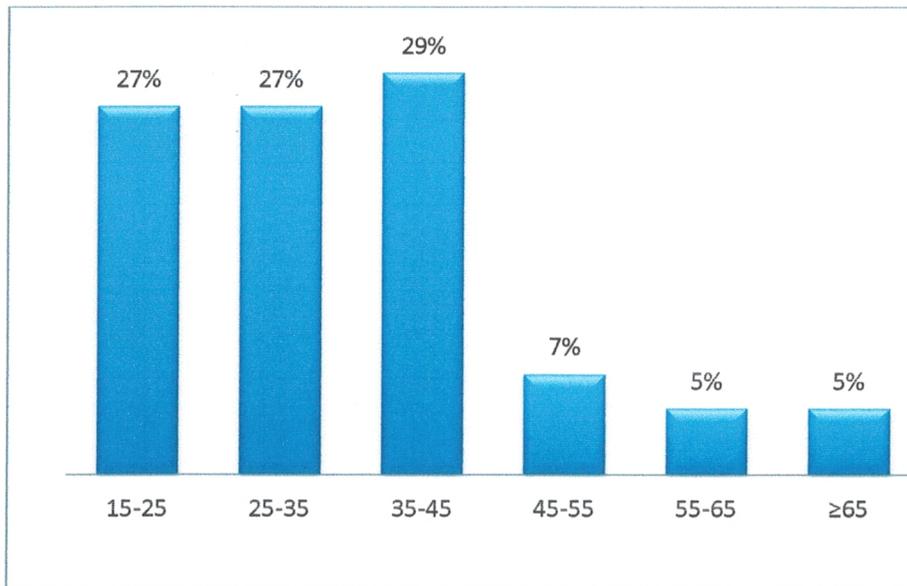


Figure 13 : répartition des patients selon la tranche d'âge.

L'âge moyen de notre population est de $34,03 \pm 4.44$ ans avec la tranche d'âge prédominante 35-45 ans (29%).

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

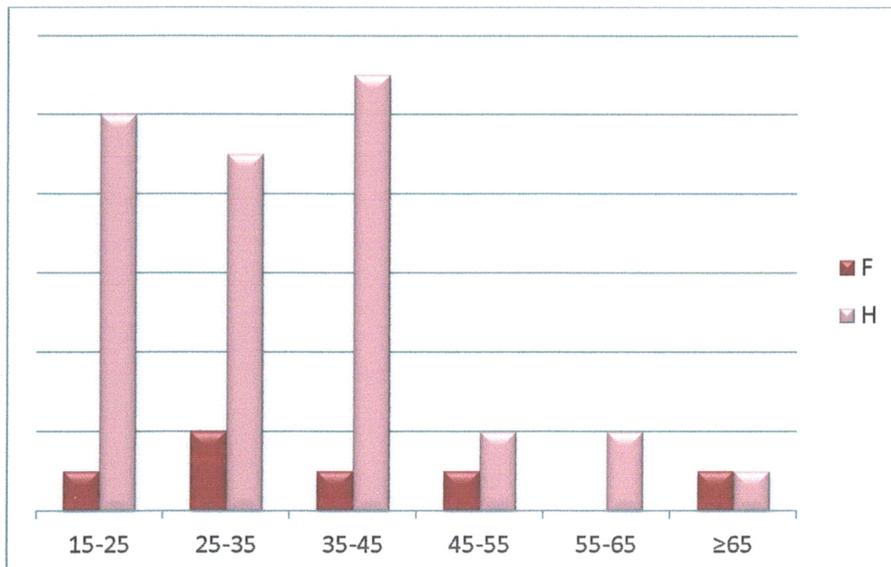


Figure 14 : répartition de la population en fonction du sexe et des tranches d'âge.

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 :

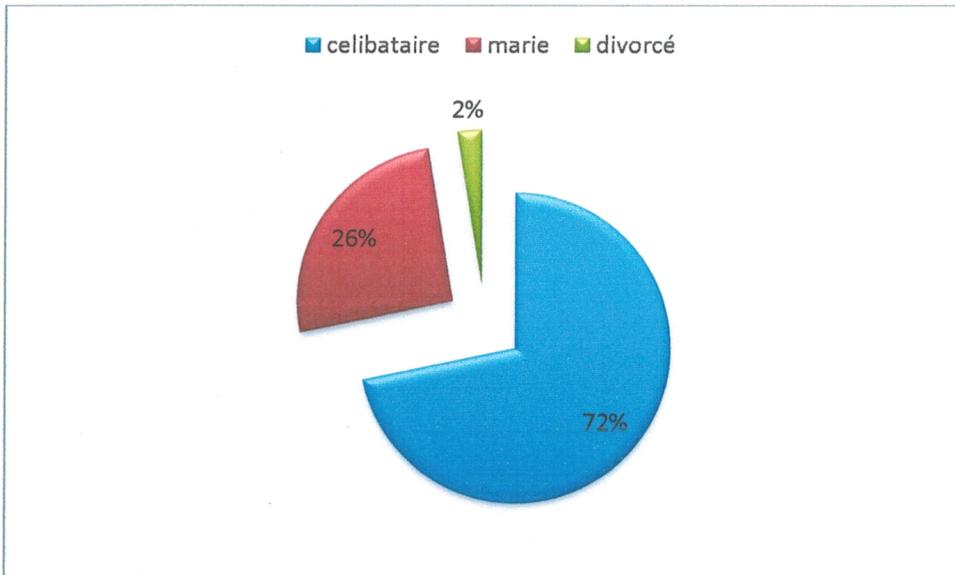


Figure 15 : répartition des patients selon l'état marital.

Les célibataires sont majoritaires dans notre étude soit 72%, 26% sont mariés, et seulement 2% sont divorcés.

2-5-Habitudes Toxiques De La Population :

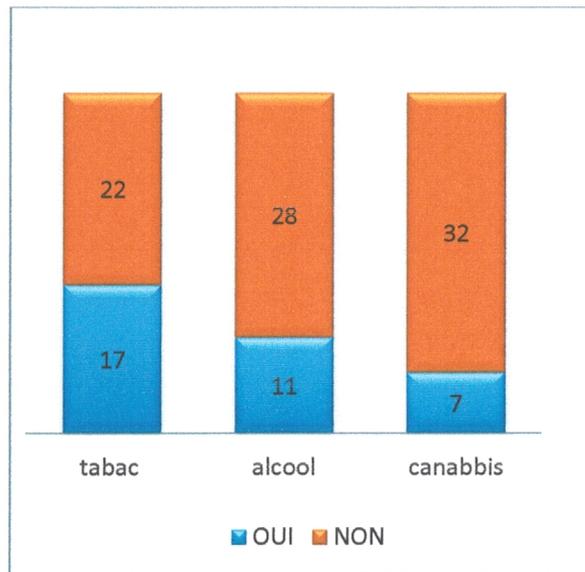


Figure 16 : répartition des patients selon les habitudes toxiques.

49 % des patients utilisent du tabac, 20% des patients consomment du cannabis, 31% des patients présentent une addiction à l'alcool.

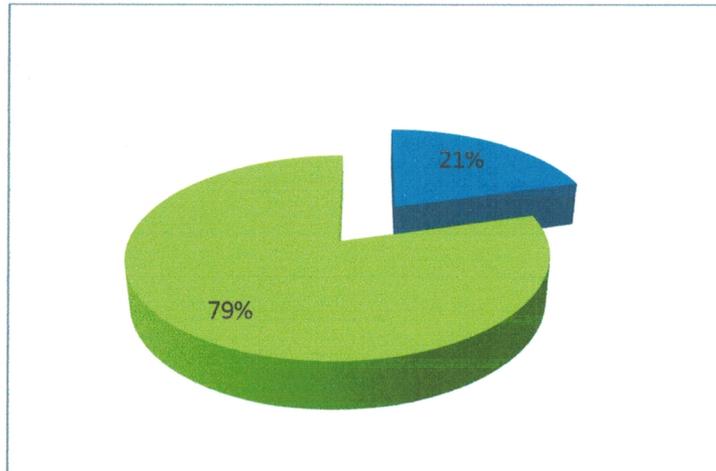
2-6-selon la profession :

Figure 17 : Répartition des patients selon la profession.

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

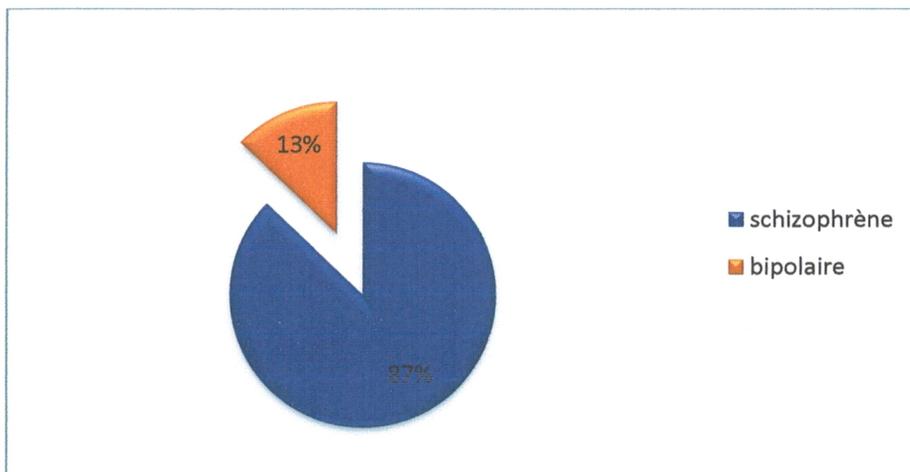
3-Caractéristiques Cliniques Et Thérapeutiques De La Population D'étude :**3-1-Seion Le Diagnostic:**

Figure 18 : Répartition des patients selon le diagnostic.

87% des patients inclus dans notre étude sont des schizophrènes et 13% sont des bipolaires.

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

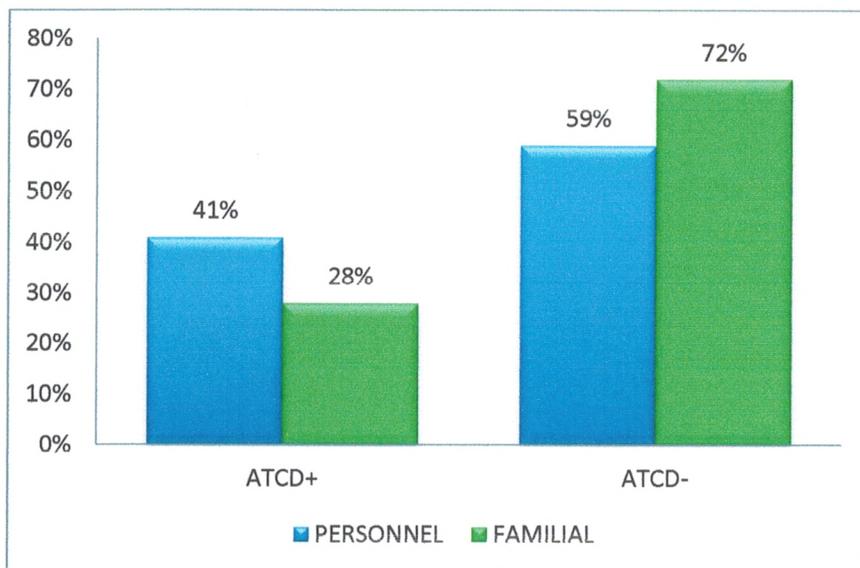


Figure 19 : Répartition des patients selon les antécédents(ATCD) de prise des médicaments.

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 :

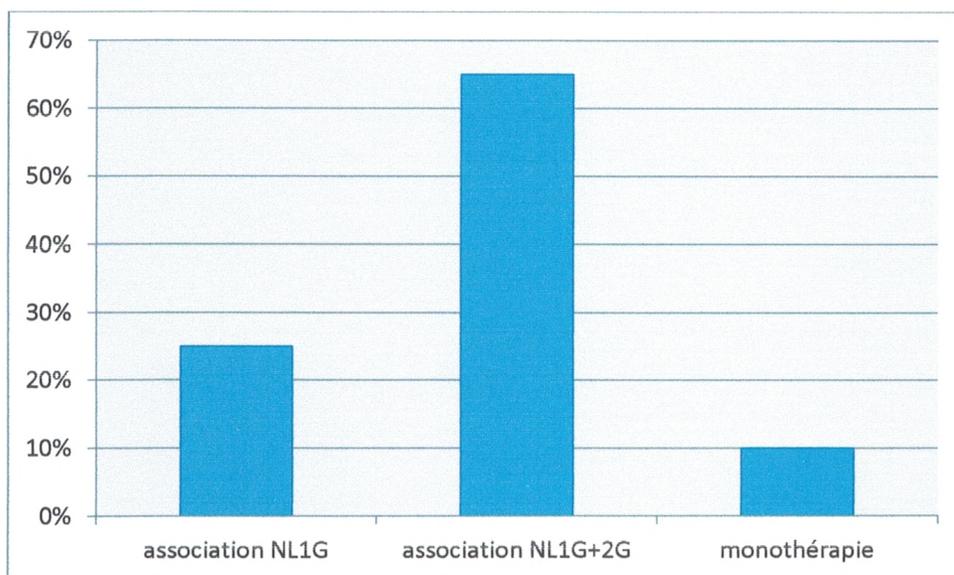


Figure 20 : répartition des patients selon le type de traitement reçu.

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-Scelon L'association D'antipsychotiques :

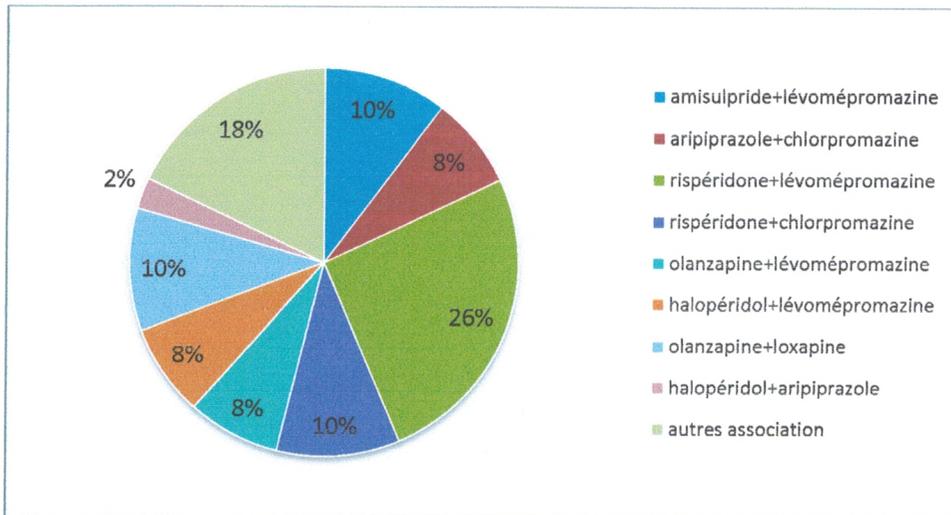


Figure21: Répartition des patients selon l'association d'antipsychotiques prises.

On note une utilisation majoritaire des associations lévomépromazine-Risperidone 26% ; amisulpride-Lévomépromazine, olanzapine-loxapine, rispéridone-chlorpromazine 10%; Lévomépromazine-halopéridol, aripiprazole-chlorpromazine, olanzapine-lévomépromazine 8% et 18% autres associations.

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

4-1-QTc allongé selon la tranche d'âge :

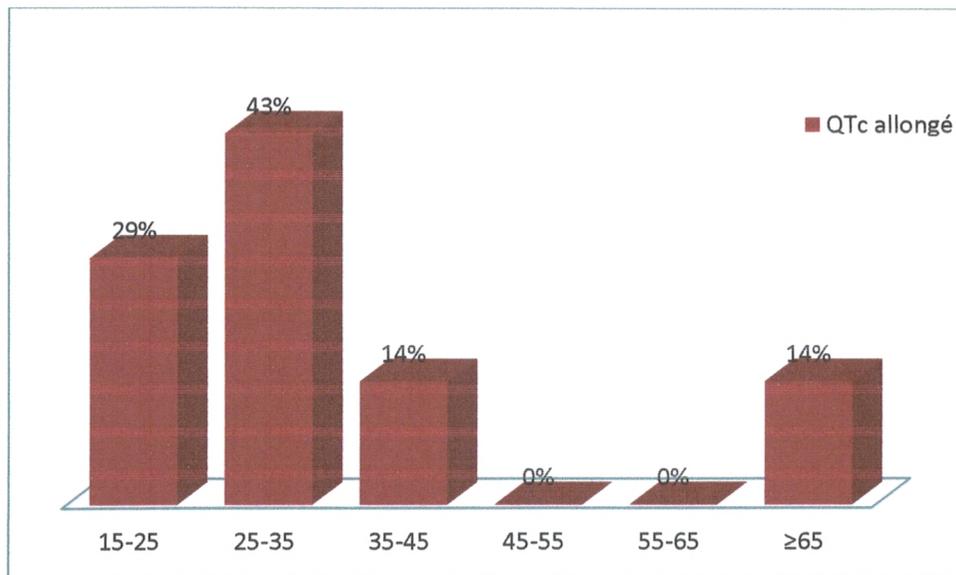


Figure22 : répartition des patients selon le QTcallongé et la tranche d'âge.

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.

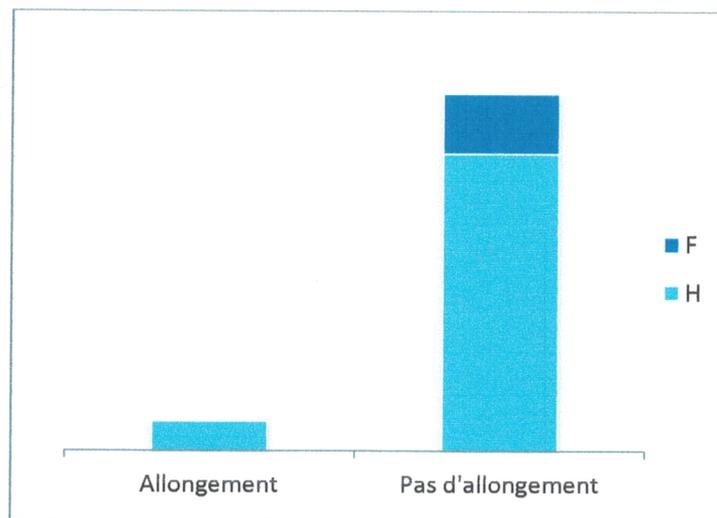
4-2-Selon Le QTc Initial et le sexe :

Figure 22 : Répartition des patients selon l'état initial du QTc et le sexe

9%des patients présentent un allongement de QTc Initial etlesautres 91% ont un QTc initial normal.

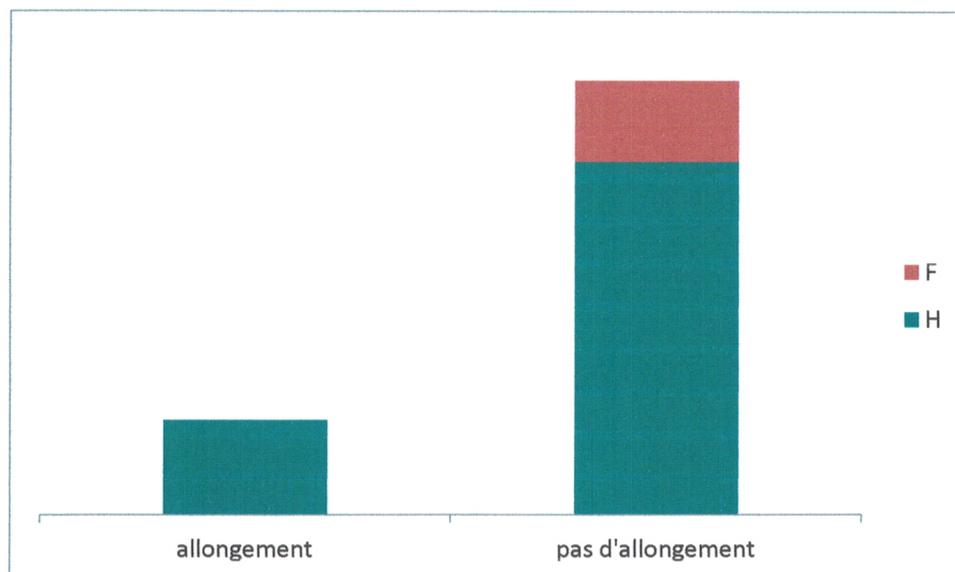
4-3-Selon Le QTc Final Et Le Sexe :

Figure 23 : 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 18%des patient de sexe masculins qui présentent un QTc Final allongé.

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

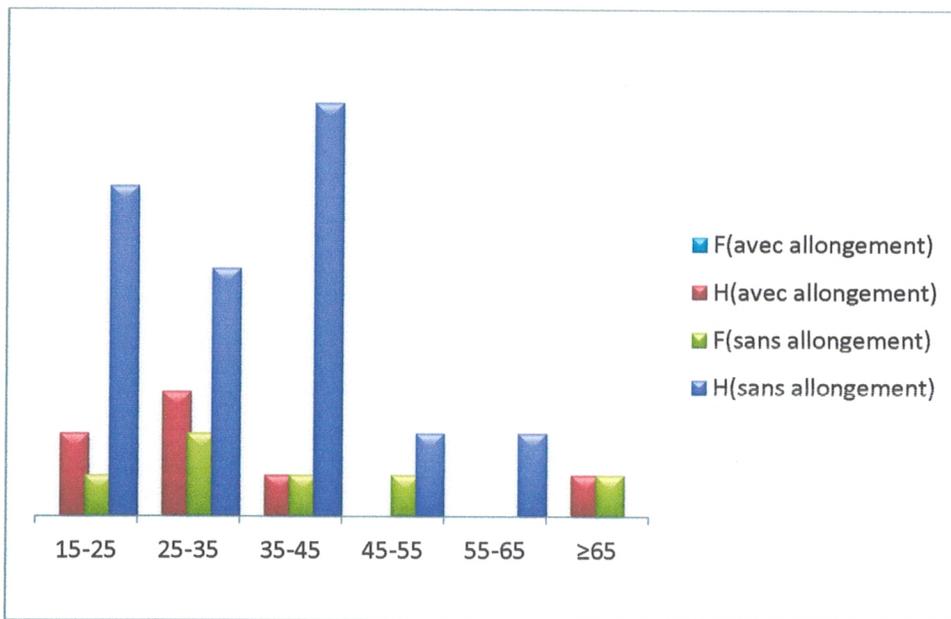


Figure 24 : répartition des allongements en fonction de l'âge et du sexe

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.

5-Caractéristiques Quantitatives De La Population D'étude :

	N	moyenne	variance	min	max	médiane	mode	25	75
Age	39	34.03	192.815	17	75	32.00	18	24.00	42.00
QTc initial	39	395.97	922.131	263	450	400.00	400	380.00	412.00
QTc final	39	422.56	715.094	379	491	418.00	413	404.00	435.00
Diff	39	26.24	1301.28	0	198	13.00	0	4.00	36.00
Durée moy d'arrêt	39	6.51	59.73	0	24	3.00	0	00	12.00

Tableau 15 : Description de la population selon les paramètres quantitatifs :

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

L'âge moyen de notre population est de 34.03 ± 4.44 ans, 50% de la population ont un âge supérieur à 32 ans, le mode est 18 ans, l'âge minimal rencontré dans la population est de 17 ans tandis que le maximal est de 75 ans. Le QTc initial moyen des patients inclus dans l'étude est de 395.97 ± 7.93 ms, 50% des patients ont un QTc initial supérieur à 412 ms, le mode est de 400 ms, le QTc initial minimal est de 263ms tandis que le maximal est de 450ms. Le QTc final moyen des patients est de 422.56 ± 23.62 ms, 50% des patients ont un QTc final supérieur à 402ms, le mode est de 413ms, le QTc final minimal est de 379ms tandis que le maximal est de 491 ms. L'allongement (différence entre le QTc final et initial) moyen est de 26.24 ± 14.16 ms, 50% des patients ont un allongement supérieur à 13.00ms, le mode est 0.00ms, l'allongement minimal est de 0ms (pas d'allongement) tandis que le maximal est de 198ms. La durée moyenne d'arrêt thérapeutique est de $6.51 \pm 14,16$ mois, 50% des patients ont fait un arrêt thérapeutique supérieur à 3 mois, le mode est de 0 mois (les nouveaux cas), l'arrêt minimal retrouvé est de 2 mois tandis que le maximal est de 24mois.

6-Description Des Résultats De L'étude :

6-1 Description Des Résultats Qualitatifs :

		fréquence	Pourcentage %	Khi ²	P
Allongement initial	Non	36	92.30%	26.036	0.000
	Oui	3	7.70%		
	Total	39	100%		
Allongement final	Non	32	82.05%	26.036	0.031
	Oui	7	17.95%		
	Total	39	100%		

Tableau 16 : Description des résultats qualitatifs :

Khi² : khi- deux ; P : seuil de signification.

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

7.70% des patients ont présenté un QTc initial allongé.

17.95% des patients ont présenté un QTc final allongé

La différence statistique est significative selon le seuil de signification ($P < 0.05$)

6-2-Etude de la relation entre l'allongement des QTinitial et QTfinal :

		N	Moyenne	E-T.	IC à 95%		T	p
					inf	sup		
QTc final - QTc initial	0	39	395,97	30,367	-	-	4,603	0.000
	1	39	422,56	26,741	-	-		
QTc(ms)	Total	39	26,590	36,071	14,897	38,283		

Tableau 17 : Relation entre les moyennes d'allongement des QT

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

L'analyse uni variée nous montre une différence statistique significative des moyennes des QTc avant et après prise du traitement (T=4.603 ; p<0,05).

		Allongement du QT final			Khi ²	p
		NON	OUI	Total		
Allongement du QT initial	NON	10	0	10	(S)	0.000
	OUI	28	1	29		
	Total	38	1	39		

Tableau 18 : comparaison entre les proportions des QTc initiaux allongés et QTc finaux allongés

Khi² : khi- deux ; P : seuil de signification ; S : significatif.

Une relation statistique significative entre la proportion des QTc initiaux allongés et celles des QTc finaux allongés (p<0,05) a été trouvée.

		allongement		Total	Khi ²	p	RR	I C à 95%	
		NON	OUI					inf	sup
		Sexe	Féminin					6	0
masculin	26		7	33	0.000	-	-		
Total	32		7	39					
Tabac	NON	17	5	22	(NS)	0.000	-	-	
	OUI	12	5	17		0.001	-	-	
	Total	29	10	39					
Alcool	NON	21	7	28	(NS)	0.000	-	-	
	OUI	8	3	11		0.008	-	-	
	Total	29	10	39					
Cannabis	NON	25	7	32	(NS)	0.125	-	-	
	OUI	4	3	7		0.000	-	-	
	Total	29	10	39					

Tableau 19: Relation entre l'allongement des QT et les variables sociodémographiques.

Khi² : khi- deux ; P : seuil de signification ; RR : risque relatif ; IC à 95% : intervalle de confiance à 95% ; NS : non significatif.

L'analyse uni variée montre une relation significative entre l'allongement et les paramètres socio démographiques que ce soit sur le plan statistique ou épidémiologique. Sauf pour le sexe féminin la relation n'est pas significative, cela revient à l'effectif minimal de sexe féminin dans notre étude.

		allongement		total	Khi ²	P	RR	IC à 95%	
		OUI	NO N					Inf	sup
ATCD familiaux	NON	9	26	35	(NS)	0.000	-	-	
	OUI	1	3	4		0.250			
	Total	10	29	39					
ATCD personnels	NON	7	22	29	(NS)	0.000	-	-	
	OUI	3	7	10		0.016			
	Total	10	29	39					

Tableau 20 : Relation entre l'allongement des QT et les ATCD

Khi² : khi- deux ; P : seuil de signification ; RR : risque relatif ; IC à 95% : intervalle de confiance à 95% ; ATCD : antécédents ; NS : non significatif.

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

Tableau 21 : Relation entre les allongements et les variables cliniques, para cliniques et thérapeutiques :

		allongement		Total	Khi ²	p	RR	I C à 95%	
		NON	OUI					inf	sup
Anti psychotique	NON	-	-	-	-	-	-	-	-
	OUI	32	7	39	-	0.000	-	-	-
Haloperidol+ Lévomépromazine	NON	31	5	36	(NS)	0.500	-	-	-
	OUI	1	2	3					
	Total	32	7	39					
Chlorpromazine+ Aripiprazol	NON	31	5	36	(NS)	0.500	-	-	-
	OUI	1	2	3					
	Total	32	7	39					
Lévomépromazine+ Olanzapine	NON	31	5	36	(NS)	0.500	-	-	-
	OUI	1	2	3					
	Total	32	7	39					
lozapine+ Olanzapine	NON	28	7	35	(NS)	-	-	-	-
	OUI	4	0	4					
	Total	32	7	39					
Lévomépromazine +Risperidone	NON	29	0	29	(S)	0.002		0.967	1,109
	OUI	3	7	10					
	Total	32	7	39					

Chlorpromazine + Risperidone	NON	31	4	35	(NS)	-	0.674	3,339
	OUI	1	3	4		0.500		
	Total	32	7	39				
Autres associations d'antipsychotiques.	NON	31	1	32	(NS)	-	-	-
	OUI	1	6	7		0.031	-	-
	TOTAL	32	7	39				

Khi² : khi- deux ; P : seuil de signification ; RR : risque relatif ; IC à 95% :, intervalle de confiance à 95% ; S : significatif ; NS : non significatif.

L'analyse uni variée nous montre qu'il existe une relation statistique significative entre l'allongement de l'intervalle QTc et la prise d'antipsychotiques ($p=0,000$) et plus particulièrement une relation avec l'association Risperidone –Lévomépromazine($p=0,002$). Cette relation est également significative sur le plan épidémiologique, effectivement ces deux variables sont des facteurs de risque .elle nous montre une relation statistique significative entre l'allongement de l'intervalle QTc et la prise d'autres association d'antipsychotiques.

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

CHAPITRE VI

DISCUSSION.

CHAPITRE VI : DISCUSSION

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

Donc notre étude s'intéresse aux associations d'antipsychotiques. C'est une deuxième étude qui traite la question de la cardiotoxicité des antipsychotiques en Algérie.

Notre étude nous a permis de confirmer l'existence d'une relation statistique et épidémiologique significative entre la prise d'antipsychotiques et l'allongement de l'intervalle QT ($\chi^2 = 26.036(S)$, $T=4.603$, $p < 0.05$) ce qui rejoint les données de la littérature.

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

Reilly JG et al .2000 [50] qui ont comparé les allongements de l'intervalle QT entre un groupe de référence (101 sujets sains) et des malades psychiatriques (495 patients) consommant des antipsychotiques, et ont trouvé une relation significative, ils ont également trouvé que l'âge supérieur à 65 ans est un facteur de risque pour l'allongement de l'intervalle QT. La relation dose-dépendante a également été mise en évidence.

Warner et al. En 1996 a trouvé la même relation en comparant un groupe de patients schizophrènes chroniques hospitalisés avec un groupe témoin. [110]

Yuji Ozeki et al. 2010 dans son étude multicentrique visant à déterminer le potentiel des antipsychotiques à allonger l'intervalle QT, et ceci en analysant les ECG de 1017 patients souffrants de schizophrénie a prouvé cette relation, en plus il a trouvé que la chlorpromazine, l'halopéridol et le sultopride sont associés à un risque élevé ; la lévomépromazine est aussi incriminée tandis que les antipsychotiques de seconde génération, les thymorégulateurs, les antiparkinsoniens et les benzodiazépines ne prolongent pas l'intervalle QT. [111]

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

Une relation statistique et épidémiologique significative existe entre la prise d'association Risperidone - Lévomépromazine et l'allongement de l'intervalle QT ($p=0,002$). ($IC=0.967-1.109$). Les patients sous cette association représentent l'échantillon le plus grand (10 patients).

Par contre on n'a pas pu établir une relation entre la prise des autres associations et l'allongement de l'intervalle QT.

Dans l'association Halopéridol- Chlorpromazine qui représente ($n=0$), on n'a pas trouvé une relation significative ni statistique ni épidémiologique, et ce qui va à l'encontre des recommandations de l'AFSSAPS qui la considère comme étant potentiellement cardiotoxique. [62] C'est la même explication dans l'association Halopéridol- Lévomépromazine qui représente 8% ($n=3$) de notre échantillon, expliquée par la taille réduite de notre échantillon.

Notre étude montre qu'il n'y a de relation entre l'allongement de l'intervalle QT et l'âge, ce qui rejoint les données de la littérature. On a inclus les sujets âgés plus 60 ans, même s'il existe un risque plus élevé pour avoir un QTc allongé [50,62, 112].

Pour le facteur sexe, on n'a pas trouvé une relation entre le sexe féminin et l'allongement de l'intervalle QT. Contrairement aux données des études. [62, 111,112]. Notre explication s'appuie sur le nombre restreint de femmes incluses dans notre échantillon qui représente 15% ($n=6$) qui est constitué majoritairement d'hommes 85% ($n=33$).

Une relation significative entre l'allongement de l'intervalle QT et les habitudes toxiques (tabac : $p=0.001$, alcool : $p=0.008$, cannabis : $p=0.000$). Pour les antécédents médicamenteux de nos patients, il n'existe pas de relation significative.

Une relation statistique significative entre la proportion des QTc initiaux allongés et celles des QTc finaux allongés ($p=0.000$) a été trouvée. Donc un patient qui présente un allongement initial, ceci le prédisposerait encore plus à un allongement du QTc après administration du traitement antipsychotique. Ce qui rejoint la littérature qui déconseille l'utilisation des antipsychotiques chez les patients présentant un intervalle QT allongé avant traitement. [113, 114, 115,62]

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

Rappelons qu'il n'existe pas de consensus clairement établi concernant la durée normale du QTc et que la plupart des études placent la valeur maximale du QTc à 440-450 ms pour les hommes et 460-470ms pour les femmes. [110] Ainsi dans l'étude de Reilly et al. en 2000[50], ils ont établi la valeur normale du QTc dans un groupe de volontaires sains comme étant inférieure à 456ms. Dans l'étude de Frimas et al. en 2008 [116], ils ont considéré la valeur seuil du QTc 450ms pour les hommes et 470 ms pour les femmes. Dans l'étude d'Ozeki et al. en 2010 [111], ils ont considéré la valeur seuil du QTc 470 ms pour les hommes et 480 ms pour les femmes. Dans notre étude, le seuil utilisé pour considérer un QTc comme allongé est de 450ms chez les hommes et 470 ms chez les femmes, il a été établi après synthèse bibliographique. La valeur seuil choisie est conforme aux normes européennes. [117].

La proportion des QTc finaux allongés dans notre étude est de 18%, elle est proche de celle du syndrome QT long acquis par les antipsychotiques généralement retrouvée dans la littérature : 8% chez Reilly et al. Chez des patients suivis en psychiatrie hospitalière et ambulatoire, [50] 23% chez Warner et al. [110] (Avec une définition du QTc long >420 ms) chez les patients schizophrènes hospitalisés, et 5,3% chez Frimas et al. [116], chez des patients hospitalisés en psychiatrie de secteur.

10 % des patients dans notre étude présentent une différence supérieure à 60ms. Or un allongement de plus de 60 ms par rapport au QTc de base d'un même patient avant traitement serait un bon indicateur de risque d'arythmie. [110] mais on n'a pas mis en évidence ce lien car on n'a pas pu suivre les patients jusqu'à l'apparition de torsades de pointes à cause de la durée courte de notre étude.

L'analyse univariée de l'échantillon montre que 65% prenaient une association d'un antipsychotique de première génération avec un autre de la seconde génération et que 25% sont soumis à une association de deux antipsychotiques de première génération. Ceci s'explique par les habitudes du service et les circonstances du malade (carte de gratuité des soins disponible ou non, l'affection psychiatrique du patient, son niveau social).

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

Le délai de 1 à 2 jours avant de procéder à l'ECG initial limite notre étude. Certains patients étaient très agités et il nous était impossible de pratiquer un ECG avant qu'ils ne soient sédatisés par voie injectable pendant 1 à 2 jours avant l'ECG initial. Frimas et al. Dans son protocole de surveillance cardiologique a rencontré cette difficulté. [116]

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

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

L'intervalle QT a été mesuré d'une manière manuelle par le même cardiologue. Cette méthode constitue une force supplémentaire et nous a permis d'éviter la mesure automatique de l'intervalle QT, et qui a une faible sensibilité selon l'étude de Blair. [118]

Les auteurs concluent que la lecture de l'intervalle QT devrait toujours se faire d'une façon manuelle et idéalement par un cardiologue. Cette recommandation est réconfortée par l'étude de chaumartin et al. Effectuée dans une UMD, et ayant pour objectif d'évaluer la prévalence du syndrome QT long chez les patients psychiatriques chimio résistants [110]. Cette étude a montré l'existence d'une différence significative entre les séries de mesures retenues par l'appareil versus celles effectuées par le médecin.

Nous avons choisi la formule de BAZETT pour la correction du QT mesuré étant donné qu'elle est largement utilisée dans les études et la pratique clinique courante. Cependant, la mesure de l'intervalle QT et sa correction soulèvent quelques difficultés : la fin de l'onde T est parfois difficilement repérable en présence d'une onde U, la formule de Bazett est imprécise en cas de bradycardie ou de tachycardie, ce qui peut être à l'origine d'un biais de mesure, on a maîtrisé ce problème en s'assurant que la fréquence cardiaque était dans les normes (60 à 80 bat/min) lors de la réalisation de l'ECG.

Pour réduire les biais de mesure :

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

-L'étude a été réalisée de manière prospective c'est-à-dire un suivi réel des patients dans le temps et non pas à partir des dossiers ce qui renforce la fiabilité, la précision et la validité des résultats. Cette étude prospective nous a également permis de fixer une durée réelle à l'exposition, et de ne pas se baser sur des durées aléatoires en rapport avec le dossier médical.

-On a pu recueillir 39 patients avec 78 ECG au total. Les principales causes de non inclusion étaient :

- Une mauvaise observance thérapeutique.
- Un nombre de trente perdus de vue.
- Un changement thérapeutique important avant la date de l'ECG de contrôle.
- Mauvaise estimation de la durée de l'arrêt thérapeutique (<2mois) constituant

ainsi un biais d'information (biais de mensonge ou de mémoire), ce qui reflète notre souci à respecter le protocole.

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

Plusieurs études ont mis en évidence la relation dose dépendante des antipsychotiques sur l'allongement de l'intervalle QT. [50,111] ce qui n'a pas été réalisé dans notre étude car des changements de posologie se faisaient en fonction de l'évolution clinique de nos patients.

Il aurait été souhaitable d'avoir un échantillon constitué exclusivement de patients n'ayant jamais pris d'antipsychotiques. La durée de cette étude ne le permettait pas, on a inclus 59% des nouveaux cas, alors que 41% étaient des patients ayant des antécédents de prise d'antipsychotiques mais en arrêt thérapeutique de deux mois ou plus.

Ce délai a été choisi selon des caractéristiques pharmacocinétiques, les molécules utilisées sont totalement éliminées au bout de sept fois la demi-vie plasmatique qui est généralement de 10 à 20 heures [119]. Soixante jours sont donc suffisants pour éliminer la totalité de ces molécules. En plus la durée moyenne d'arrêt thérapeutique des patients inclus était de 6.51 ± 14.16 mois donc la durée choisie de deux mois est supposée être suffisante.

Malgré la petite taille de l'échantillon étudié, les résultats trouvés sont cohérents avec les connaissances publiées sur le syndrome de QT long d'origine médicamenteux. C'est la première étude qui a montré qu'au bout de trois semaines un allongement de l'intervalle QT est révélé après prise d'antipsychotiques.

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

CONCLUSION.

Le service de psychiatrie du CHU Tlemcen accueille les états d'agitation souvent associés à un délire et hallucinations ou exaltation de l'humeur imposent l'utilisation des psychotropes visant à réduire les manifestations psychotiques et à calmer le patient sur le plan psychomoteur. Vue la large prescription des différentes associations d'antipsychotiques dans ce service.

L'objectif principal de cette étude était 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 et d'étudier l'allongement en fonction des facteurs sociodémographiques ainsi de cibler l'association la plus cardiotoxique, cette dernière selon notre échantillon était Risperidone-Lévomépromazine, on a travaillé six mois sur cette étude et on a suivi les patients cas par cas pendant trois semaines, nos résultats étaient limités à cause d'échantillon réduits et car on n'a pas pu suivre les patients à cause de la durée courte de notre étude, la seule association à risque d'allongement de l'intervalle QT, cela nous a permis de confirmer l'existence de cette relation, et on a estimé que notre objectif a été atteint et serait pris en compte.

On souhaite que ce travail permet à ce service et au corps médical : les psychiatres, les résidents en psychiatrie, les infirmiers d'établir un protocole de surveillance cardiologique pour prévenir les risques liés au syndrome du QT long ayant pour origine la prise des antipsychotiques. Nos recommandations pour une meilleure tolérance cardiaque sont les suivantes :

- Un électrocardiogramme initial systématique à l'admission ou après sédation pour évaluer le QT, et pour détecter d'éventuelles prédispositions génétiques (QT long congénital)
- Faire à intervalle régulier des ECG à la recherche des allongements du QT.
- Inclure un ionogramme (kaliémie) dans le bilan systématique de l'admission.
- Eviter certaines associations d'antipsychotiques qui sont pourvoyeuses d'allongement de QT (dans notre cas Lévomépromazine-Risperidone).

D'autres études peuvent être suggérées : par exemple une, comparant les associations d'antipsychotiques de première génération à celles de seconde génération et des études en monothérapie comparant les différents antipsychotiques afin de les graduer ce qui permettra aux prescripteurs d'adapter le choix du médicament en fonction de son profil et de l'état du malade.

Références Bibliographiques

- [1]. Laborit H, Huguenard P, Alluaume R. Un stabilisateur neurovégétatif, le 4560RP. *Presse Med* 1952;60:206–8.
- [2]. Deniker P, Ginestet D. Les effets psychiques des neuroleptiques. *ConfrontPsychiatr* 1975;13:135–53.
- [3]. Delay J, Deniker P, Harl JM. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective (4560RP). *Ann Med Psychol (Paris)* 1952;110:112–7.
- [4]. Colonna L, Petit M, Lepine JP. Dictionnaire des neuroleptiques. Paris: éditions Médicales Spécia-JB Baillière; 1989 510p.
- [5]. Delay J, Deniker P. Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. In: *Psychotropicdrugs*. Amsterdam: Elsevier; 1957. p. 485–501.
- [6]. Carlsson A, Lindqvist A. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine in mouse brain. *Acta PharmacolToxicol (Copenh)* 1963;20:140–4.
- [7]. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *ArchGenPsychiatry* 2003;60:553–64.
- [8]. Thibaut F, Petit M, Golzan G, Olié JP. Schizophrénie. In: *Décider pour traiter*. Paris: éditions Rand; 2001. p. 493–504.
- [9]. CSCT « pr.J-L-Senon » université de POITIERS – faculté de médecine.
- [10]. Remington G, Bezchlibnyk-Butler SZ. Management of acute antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms. *CNS Drugs* 1996;5(suppl1):1–35.
- [11]. Petit M, Lepine JP, Lesieur P. Chronologie des effets extra-pyramidaux des neuroleptiques et système dopaminergique nigro-striatal. *Encephale* 1979;5:297–316.
- [12]. Lambert PA, Revol L. Classification psychopharmacologique et clinique des différents neuroleptiques. Indications thérapeutiques générales dans la psychose. *Presse Med* 1960;41:1509–11.
- [13]. Delay J, Deniker P. Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Paris: Masson; 1961.
- [14]. Bobon J, Pinchard A, Collard J, Bobon DP. Clinical classification of neuroleptics, with special reference to their antimanic, antiautistic, and ataraxic properties. *ComprPsychiatry* 1972;13:123–31.
- [15]. Petit M, Colonna L. Critères de choix d'un neuroleptique. In: *Entretiens de Bichat, Thérapeutique*. Paris: Expansion Scientifique Française; 1978. p. 306–8.
- [16]. Seeman P, Lee T, Cha-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976; 261:717–9.
- [17]. Connell P. Amphetamine psychosis. London: Oxford University Press; 1958 133p.

- [18]. Owen F, Cross AJ, Crow TJ, Longden A, Poulter M, Riley GJ. Increased dopamine-receptor sensitivity in schizophrenia. *Lancet* 1978;2:223–6.
- [19]. Laruelle M, Abi-Dargham A, Van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, et al. Single photon emission computed tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:9235–40.
- [20]. Carlson N. *Physiology of behavior*. London: Allyn and Bacon; 2001.
- [21]. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:13–23.
- [22]. Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- [23]. Nyberg S, Nilsson U, Okubo Y, Halldin C, Farde L. Implications of brain imaging for the management of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:15–20.
- [24]. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:286–93.
- [25]. Yokoi F, Gründer G, Biziere K, Massoud S, Doga AS, Daniels RF, et al. Dopamine D₂ and D₃ receptor occupancy in normal human treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [¹¹C]raclopride. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:248–59.
- [26]. Costentin J, Petit M, Dollfus S. *Les neuroleptiques : de la neurobiologie des transmissions dopaminergiques à la thérapeutique*. Paris: Ellipses édition; 1987 307p.
- [27]. Barnes TR. *Antipsychotic drugs and their side-effects*. London: Academic Press; 1993 287p.
- [28]. Tamminga CA, Schaffer MH, Smith RC, Davis JM. Schizophrenic symptoms improve with apomorphine. *Science* 1978;200:567–8.
- [29]. Roques B. Données sur la structure et l'activité des principales classes d'antipsychotiques. In: Olié JP, Daléry J, Azorin JM, editors. *Médicaments antipsychotiques : évolution ou révolution?*. Paris: Acanthe édition; 2001. p. 123–35.
- [30]. Benyaya J. Description des médicaments. In: Olié JP, Daléry J, Azorin JM, editors. *Médicaments antipsychotiques : évolution ou révolution?*. Paris: Acanthe édition; 2001. p. 663–723.
- [31]. Thibaut F. *Psychoses. Guide du bon usage du médicament*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2003 p. 962-83.
- [32]. Senon JL, Sechter D, Richard D. *Thérapeutique psychiatrique*. Paris: Hermann; 1995.
- [33]. Beasley CM, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997 ; 58 (suppl. 10) : 13-7.
- [34]. Hedges D, Jeppson K, Whitehead P. antipsychotic medication and seizures : a review. *Drug Today* 2003 ;39 :551-557

- [35]. Woollorton E. olanzapine (zyprexa) : increased incidence of cerebrovascular events in demented patients. *CMAJ* 2004 ; 170 : 1395
- [36]. Mukherjee S, Decina P, bocola V, et al. diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996 ; 37 : 68-73
- [37]. Cassidy F, ahearn E, Carroll BJ. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry* 1999 ; 156 : 1417-1420.
- [38]. Meyer JM, Koro CE. the effects of antipsychotics on serum lipids : a comprehensive review. *Schizophrenia Res* 2004 ; 70 : 1-17
- [39]. Jefferson JJ, Marshall JR. neuropsychiatric features of medical disorders. New York : plenum press ; 1981
- [40]. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Safety* 2000 ; 23 : 215-28.
- [41]. comprendre la physiologie cardio-vasculaire. 3^{ème} édition. « Etienne –Paul D’Alché ».
- [42]. physiologie (MASSON). J.L. Ader / F. Carré / A.T. Dinh-Xuan / M. Duclos / N. Kubis / J. Mercier / F. Mion / C. Prefaut / S. Roman.
- [43]. Médicaments et long QT « Etienne Delacretaz » Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Inselspital, Bern
- [44]. Médicaments et QT long « Nicole Sekarski, Tatiana Boulos, Stefano Di Bernardo, Lausanne ».
- [45]. Goldenberg I, Moss A, Zareba W. QT- interval: how to measure it and what is normal. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2006; 17: 333–336.
- [46]. Al-Kathib SM, Allen LaPointe NM, Kramer JM, Califf RB. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*. 2003; 289: 2120–8.
- [47]. Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosciences* 2000 ; 25 : 154-60.
- [48]. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88: 782–784.
- [49]. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-Related QTc Prolongation, Torsade de Pointes and Sudden Death. *Drugs* 2002; 62: 1649–71.
- [50]. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al. QTc interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355: 1048–52.
- [51]. Tabbane K, Joobar R, Spadone C, et al. Mortalité et cause de décès dans la schizophrénie. *Encéphale* 1993; 19: 23–8.
- [52]. Casadebaig F, Philippe A, Guillaud-Bataille JM, et al. Schizophrenic patients: physical health and access to somatic care. *Eur Psychiatry* 1997; 12: 289–93.

- [53]. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005;80:45–53.
- [54]. Druss BG, Bradford DW, Rosenheck RA, et al. Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction. *JAMA* 2000;283:506–11.
- [55]. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *Br Med J* 2002;325:1070–
- [56]. Rein W, Coulouvrat C, Dondey-Nouvel L. Safety profile of amisulpride in short- and long-term use. *Acta Psych Scand* 2000;400:23–7.
- [57]. Kasper S, Hale A, Azorin JM, et al. Benefit-risk evaluation of olanzapine, risperidone and sertindole in the treatment of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry ClinNeurosci* 1999;249:II/2–II/14.
- [58]. Cohen H, Loewenthal U, Matar M, et al. Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risks for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br J Psychiatry* 2001;179:167–71.
- [59]. Cohen L. Antipsychotiques, allongement du QT, mort subite cardiaque et stratégie préventive. Marseille: thèse: médecine; 2006. AIX2/0025bis.
- [60]. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsades de pointe and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158:1774–82.
- [61]. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, et al. Antipsychotic and the risk of sudden death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161–7
- [62]. Trojak B, Astruc K, Pinoit JM, et al. Effects of tricyclic antidepressants and antipsychotic drugs on QTc interval at therapeutic posology. Paris: 14e Congrès CINP; 2004. P01.474.
- [63]. Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channel and cardiac arrhythmia. *Nature* 2006; 440: 463–469.
- [64]. Roden DM, Viswanathan PC. Genetics of acquired long QT syndrome. *J Clin Invest.* 2005;115:2025–32.
- [65]. Shah RR. Drug-induced QT interval prolongation: regulatory perspectives and drug development. *Ann Med* 2004; 36 (suppl I): 47–52.
- [66]. Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channel and cardiac arrhythmia. *Nature* 2006; 440: 463–469.
- [67]. Leenhardt A, Denjoy I, Maison-Blanche P, et al. Concepts actuels du syndrome du QT long congénital. *Arch Mal Cœur* 2000 ; 93 : 17-21.
- [68]. Drici MD, Wang WX, Liu XK, et al. Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 1998 ; 18 : 477-81.

- [69]. Vetter VL, Elia J, Erickson C, Berger S, Blum N, Uzark K, Webb CL. Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving stimulant drugs. A scientific statement from the American Heart Association council on Cardiovascular Disease in the young congenital heart defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2008; 117: 2407–2423.
- [70]. Warner JP, Barnes TRE, Henry JA. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatr Scand* 1996 ; 93 : 311-3.
- [71]. Yap YG, Camm J. Risk of torsade de pointes with non-cardiac drugs. *Br Med J* 2000 ; 320 : 1158-9.
- [72]. Crumb WJ, Beasley C, Thorton A, et al. Cardiac ion channel blocking profile of olanzapine and other antipsychotics. Poster APA annual meeting 2000, 13-18 mai, Chicago, États-Unis.
- [73]. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al. QTc interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000 ; 355 : 1048-52.
- [74]. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics. *Clin Toxicol* 1995 ; 33 : 199-204.
- [75]. Denvir MA, Sood A, Dow R, et al. Thioridazine, diarrhoea and torsade de pointes. *J R Soc Med* 1998 ; 91 : 145-7.
- [76]. Kriwisky M, Perry GY, Tarchitsky D, et al. Haloperidol-induced torsades de pointes. *Chest* 2000 ; 98 : 482-4.
- [77]. Jackson T, Ditmanson L, Phibbs B. Torsade de pointes and low-dose oral of haloperidol. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 2013-5.
- [78]. Lischke V, Behne M, Doelken P, et al. Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. *Anesth Analg* 1994 ; 79 : 983-6.
- [79]. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al. QTc interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000 ; 355 : 1048-52.
- [80]. Committee on Safety of Medicines-Medicines Control Agency. Cardiac Arrhythmias with pimozide (Orap). *Curr Prob Pharmacovigilance* 1995 ;
- [81]. Prescrire. Sultopride (Barnetil®) : de nouvelles contre-indications et précautions d'emploi. *Prescrire* 1991 ; 11 : 472-3.
- [82]. Psychopharmacological Drugs Advisory Committee. FDA background on Zeldox® (ziprasidone hydrochloride capsules). Bethesda : 2000.
- [83]. EMEA. Zeldox® : summary of product characteristics for Sweden, 24-8-2000.
- [84]. Van Kammen DP. A randomized-controlled dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996 ; 124 : 168-75.
- [85]. Committee on Safety of Medicines-Medicines Control Agency. Suspension of availability of sertindole (serdolect). *Curr Prob Pharmacovigilance* 1999; 25: 1.

- [86]. Kang UG, Know JS, Ahn YM, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61 : 441-6.
- [87]. Tracqui A, Mutter-Schmidt C, Kintz P, et al. Amisulpride poisoning : a report on two cases. *Hum Exp Toxicol* 1995 ; 14 : 294-8.
- [88]. Barnes TRE, McPhillips MA. Critical analysis and comparison of the side-effect and safety profiles of the new antipsychotics. *Br J Psychiatry* 1999 ; 174 (suppl. 38) : 34-43.
- [89]. Cutler NR, Sramek J. Atypical antipsychotics and QT prolongation. A class effect. *Curr Opin CPNS Investig Drugs* 2000 ; 2 : 52-7.
- [90]. Ravin DS, Levenson JW. Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy. *Ann Pharmacoth* 1997 ; 31 : 867-70.
- [91]. Laroussinie G, Zenut M, Beal M, et al. Intoxication aiguë par la rispéridone et perturbations ioniques et électrocardiographiques. *Thérapie* 1997 ; 52 : 155-6.
- [92]. Beasley CM, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997 ; 58 (suppl. 10) : 13-7.
- [93]. Arvanitis LA, Miller BG and the Seroquel trial 13 study group. Multiple fixed doses of seroquel (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997 ; 42 : 233-46.
- [94]. Mc Manus DQ, Arvanitis LH, Kowakcyk BB. Quetiapine, a novel antipsychotic: experience in elderly patients with psychotic disorders. Seroquel trial 48 study group. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60 : 292-8.
- [95]. Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE. QT interval prolongation associated with quetiapine (seroquel) overdose. *Psychosomatics* 2000 ; 41 : 63-5.
- [96]. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997 ; 171 : 502-8.
- [97]. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998 ; 173 : 11-53.
- [98]. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991 ; 36 : 239-45.
- [99]. Drici MD, Benoit M. Traitement antipsychotique et syndrome du QT long acquis médicamenteux. *Lettre Pharmacologue* 1999 ; 13 : 225-9.
- [100]. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999 ; 354 : 1625-33.
- [101]. AbiGerges N, Philip K, Pollard C, Wakefield I, Hammond TG, Valentin JP. Sex differences in ventricular repolarization: from cardiac electrophysiology to Torsade de pointe. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18: 139-151.
- [102]. Arvanitis LA, Miller BG and the Seroquel trial 13 study group. Multiple fixed doses of seroquel (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia : a comparison with haloperidol and placebo. *Bio psychiatry* 1997 ; 42 ; 233-46

- [103]. Hoehns JD, Fouts MM, Kelly MW, Tu KB. Suddencardiaceathwithclozapine and sertraline combi- nation. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 862–866.
- [104]. Shah RR. Drug-induced QT dispersion:doesitpredict the risk of torsade de pointes? *J Electrocardiol* 2005; 38:10–18.
- [105]. Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes fromgeno- type to phenotype: clinical implications. *J Intern Med.* 2006; 259:39–47.
- [106]. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med.* 2004;350:1013–22.
- [107]. Kannankeril PJ, Roden DM. Drug-induced long QT and torsades de pointes: recentadvances. *CurrOpinCardiol.* 2007;22:39–43.
- [108]. Pham TV, Sosunov EA, Gainullin RZ, Danilo P Jr, Rosen MR. Impact of sex and gonadalsteroids on prolongation of ventricularrepolarization and arrhythmiasinduced by I(K)- blockingdrugs. *Circulation.* 2001;103:2207–12.
- [109]. Al-Kathib SM, Allen LaPointe NM, Kramer JM, Califf RB. Whatcliniciansshould know about the QT interval. *JAMA.* 2003;289:2120–8.
- [110]. Chaumartin N, et al. Le syndrome du QT long chez les patients psychiatriques chimio résistants : prévalence, facteurs de risque, et implications thérapeutiques. *Ann Med Psychol (Paris)*(2010),doi:10.1016/j.amp.2010.04.021.
- [111]. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia.*Progress in Neuro-Psychopharmacology&BiologicalPsychiatry* 2010; 34:401-405.
- [112]. Racine ME, et al. Effet de la prise d'antipsychotiques atypiques sur l'intervalle QT des patients du Centre de pédopsychiatrie du Centre hospitalier universitaire de Québec. *Pharmactuel*2011;44:81-91
- [113]. Gury C, Canceil O, Iaria P. Antipsychotiques et sécurité cardiovasculaire : données actuelles sur les allongements de l'intervalle QT et le risque d'arythmies ventriculaires. *Encéphale* 2000; 26:62–72.
- [114]. Calop J, Limat S, Fernandez C. *Pharmacie clinique et thérapeutique.* Edition Masson; 2008.p:250-280.
- [115]. Talbert M, Willoquet G, Labayle D. *Guide pharmacologie.* Edition Lamarre ; 2004.p :1100-1150.
- [116]. Frimas V, et al. Surveillance cardiologique des patients traités par neuroleptiques : évaluation et évolution d'un protocole hospitalier .*Encéphale* 2008;34:467–76.
- [117]. Franck N., Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. EMC (Elsevier SAS,Paris), Psychiatrie, 37-860-B-15, 2005.
- [118]. Blair J, Scahill L, State M, et al. Electrocardiographic changes in children and adolescents treated with ziprasidone: a prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:73-9.
- [119]. Richard D, Senon JL. *Médicaments : tome6.* Edition Groupe Liaison ; 2002.p : 216-250.

ANNEXE 01

DCI	Nom commercial	Forme et Dosage
Aripiprazole	ABILIFY	VO :Cp à 10mg , 15mg
Trihexyphénidyle	PARKINANE LP	VO :Cp à 5mg
Amisulpride	SOLIAN	VO : Cp à 200mg
Fluphénazine décanoate	MODECATE	IM : Amp 25mg/U
Halopéridol	HALDOL	VO : Flc50ml à 2% Inj : Amp 25mg/ml
Lévomépromazine	NOZINAN	VO : Cp à 25mg, 100mg Flc 30ml à 4%
Olanzapine	ZYPREXA	VO : Cp à 10mg
Risperidone	RISPERDAL	VO : Cp à 2mg, 4mg, 10mg
Risperidone consta	RISPERDAL LP	Inj : Amp 25mg/U , 37.5mg/U, 50mg/U.
Ziprasidone	ZELDOX	Inj : Amp 20mg/ml
Loxapine	LOXAPAC	Inj : 50mg/U
Chlorpromazine	LARGACTIL	VO : Cp à 100mg, 400mg Flc : 30ml à 4% Inj :Amp 25mg/U
Carbamazépine	TEGRETOL	VO : Cp 4000mg

Liste des antipsychotiques qui existent en Algérie

ANNEXE 02

MEDICAMENTS ALLONGEANT LE QT.

I-médicaments cardiovasculaires :

I-1-Antiarythmiques de classe I :

Contre-indiqués :

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

Déconseillés :

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

I-2-Antiarythmiques de classes III :

Contre-indiqués :

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

I-3-Inhibiteurs calciques :

Contre-indiqué :

- Bépridil (Cordium®).

I-4-Diurétiques :

Contre-indiqués :

- Tous les diurétiques hypokaliémiants.

I-5-Vasodilateurs cérébraux :

Contre-indiqués :

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

II. Psychotropes :

Contre-indiqués :

II-1-Neuroleptiques :

- chlorpromazine (Largactil®), Dropréridol (Droleptan®), Halopéridol (Haldol®), sultopride (Barnétil®), Thioridazine(Melleril®), Pimozide(Orap®), Risperidone (Risperdal®).

II-2-Antidépresseurs :

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

Déconseillés :

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

III. Anti-Infectueux :

Contre –indiqués :

- Erythromycine (Erythrocline®, Abboticine®, Propiocrine®, Ery®).
- Clarythromycine (Zeclar®, Naxy®).
- Spiramycine (Rvamycine®, Rodogyl®).
- Amphotéricine B (Fungizone®, Amphocycline®).
- Triméthoprimesulfaméthoxazole).®®
- Amantadine (Mantadix®).
- Pentamidine (Pentacarinal®).
- Sparfloxacin (Zagam®).
- Chloroquine (Nivaquine®), Halofantrine (Halfan®).
- Azolés : Kétoconazole(Nizoral®), Miconazole (Daktarin®), Itraconazole (sporanox®).

Déconseillés :

Les médicaments de la classe des macrolides et les autres antipaludéens : Quinine (Quinimax®, Quinoforme®) ,Méfloquine (Lariam®), Amodiaquine (Flavoquine®).

IV. Anti-Allergiques :

Déconseillés :

- Les antihistaminiques anticholinergiques : Hydroxyzine (Atarax®), Cyproheptadine®, Périactine®), Prométhazine (Phénergan®), Dexchlorphéniramine (Polaramine®), Alimémazine (Théralène®), Carboxinamine (Allergafond®), Buclizine (Aphilan®), Méquitazine (Primalan®).
- Les autres antihistaminiques H1 non anticholinergiques : cétirizine (Zyrtec®), Virlix®), Loratadine (Clarityne®), Oxatimide (Tinset®).
- Les produits classés dans les décongestionnants qui contiennent des antihistaminiques.
- Attention aux associations entre les antihistaminiques et les dérivés azolés.

V. Autres classes Thérapeutiques :

Contre-indiqués :

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

Déconseillés :

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

Annexe 03 : Questionnaire

Nom :

Prénom :

Sexe :

Age :

Domicile :

Date d'hospitalisation :

Eta marital :

Date du 1^{er} ECG :

Date des ECG de contrôle :

Valeur du QTc initial:

Valeur du QTcfinal :

Bilan d'entrée :

ATCD médicamenteux :

Traitement actuel :

Habitudes toxiques :

ATCD personnels cardiovasculaires (ou autres) :

ATCD familiaux cardiovasculaires :

Diagnostic :

Durée d'arrêt du traitement :

Délai entre l'hospitalisation et le 1^{ER} ECG :

Date du prochain rendez-vous :