

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

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

**L'impact de l'association des antipsychotiques sur l'allongement
de l'intervalle QT au niveau du service de psychiatrie du CHU
TLEMCEN**

Présenté par :
Hamdache meriem
Hadj abdelkader imane

Soutenu le 02 juin 2016

Le Jury

Présidente :

Dr N. ABOUREJEL

Maitre assistante en toxicologie

Membres :

Dr A. ABOU

Maitre assistant en cardiologie

Dr N. FEKAR

Assistante en psychiatrie

Encadreur

Pr H. BOUCIF

Maitre de conférence de classe B

Co-encadreur:

Dr S. BENBEKHTI

Maitre assistante en épidémiologie

Dédicaces

Afin d'être reconnaissante envers ceux qui m'ont appuyé et encouragé à effectuer ce modeste travail, je dédie ce mémoire à:

Mes parents ;

Qui ont œuvré pour ma réussite, par leur soutien, de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie, pour toute leur assistance et leur présence dans ma vie, recevez à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

A vous je dois ce que je suis.

Mes frères et sœurs;

Qui peuvent être fiers et trouver ici le résultat de leur aide, protection et amour; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de vous. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail soi à la hauteur de vous estimation en moi.

Mon frère Fethi et sa femme;

Toutes les expressions de reconnaissance du monde ne peuvent pas exprimer ma gratitude envers vous. Je suis fière et contente de réaliser une partie de ce que vous avez tant espéré et attendu de moi.

Mes anges nièces et neveux que Dieu les protège.

Mon grand père;

L'ancien combattant Mostefa, ce travail est le fruit de vos douaa, conseils et encouragements.

Mes oncles, mes tantes et toute ma grande famille;

Veillez percevoir à travers ce travail, l'expression de ma profonde affection et énorme respect

Mes chères amies;

Meriem, Fatima Zohra, Hayet, Meryem, Keltoum, Zeyneb et Asma votre sincère amitié était la source de mon sourire et ma force, merci pour votre présence à mes côtés.

Je vous souhaite un bon courage.

À tous ceux et toutes celles qui m'ont accompagné et soutenu durant toute ma vie.

Je dédie ce mémoire :

A la mémoire de mon défunt père;

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être. Que ce modeste travail soit l'exaucement de tes vœux tant formulés, le fruit de tes innombrables sacrifices, Combien j'ai souhaité ta présence parmi nous afin de voir ce rêve exaucé. Or le destin était plus fort que nous, Que Dieu, le tout puissant puisse t'accueillir en son vaste paradis

A ma très chère mère;

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, 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 vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie

A mes grand-parents ;

Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse Dieu, le tout puissant vous comble de santé, de bonheur et vous procure une longue vie.

A mes frères et mes belle-sœurs;

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mes neveux et ma nièce;

Puisse Dieu vous garde, éclaire votre route et vous aide à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

A mes chères cousines;

Je vous souhaite un avenir plein de bonheur et de réussite.

A tous les membres de ma famille, HAMDACHE et BENRAHOU veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon respect le plus profond.

A mon binôme Imane et mes chères amies : Meryem, Fatima Zohra, Hayet et Keltoum

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, en témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de réussite

A toute la promotion avec laquelle j'ai partagé les mauvais et les bons moments.

HAMDACHE MERIEM

Remerciements

En préambule de ce mémoire nous remercions **ALLAH** le tout puissant, qui nous a aidé et donné la patience d'accomplir ce modeste travail et le courage durant ces longues années d'étude. Merci Allah pour nous avoir guidé dans le bon chemin.

Nous tenons à remercier tout d'abord notre encadreur **Dr. BOUCIF HASSAN**, maître de conférence de classe B, chef de service de psychiatrie, pour ses précieux conseils durant toute la période de travail. Nous voudrions également lui témoigner notre gratitude pour son aide et son soutien afin de mener notre travail à bon port.

Notre remerciement s'adresse au service d'épidémiologie, spécialement à notre co-encadreur **Dr. BENBEKHTI SAMIRA**, maître-assistante en épidémiologie, votre savoir et votre compétence nous ont permis de valoriser les résultats de ce travail.

Ce travail est pour nous l'occasion de témoigner notre profonde gratitude à notre enseignante et présidente de jury **Dr. ABOU REDJAL NESRINE**, maître assistante en toxicologie pour l'intérêt porté à notre formation et en acceptant de participer au jury au tant que présidente. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Nous exprimons toute notre gratitude à :

Dr ABBOU AMINE, maître assistant en cardiologie.

Dr RAHOUI ASMA, maître assistante en psychiatrie.

Dr BENBEKHTI SAMIRA, maître assistante en épidémiologie.

Pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant de juger ce modeste travail.

Nous voudrions associer à ces remerciements **Dr BOUCIF Mawahib**, assistante en cardiologie, pour son aide précieuse dans l'interprétation des ECG.

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 :

Au personnel de service de psychiatrie : les résidents, les pharmaciennes, les infirmiers, les agents de sécurité, personnel administratif et les internes de médecine.

Au personnel de service de cardiologie, particulièrement, la résidente **Dr DAOULHADJ SALIHA**, Sa compétence et sa disponibilité ont toujours été pour nous une source d'encouragement.

Le corps professoral et administratif de la faculté de médecine, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et leurs grands efforts déployés pour assurer une formation optimale à leurs étudiants.

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

TABLE DES MATIERES

DEDICACES	ii
REMERCIEMENTS	iv
TABLE DES MATIERES	vi
LISTE DES TABLEAUX	x
LISTE DES FIGURES	xii
LISTE DES ABREVIATIONS	xiv
INTRODUCTION	2
REVUES BIBLIOGRAPHIQUES	
CHAPITRE I : ANTIPSYCHOTIQUES	
I.Historique	8
II.Classification	9
1.Classification clinique	9
1.1 Classification d'ensemble	9
1.2. Classifications spécifiques	11
2.Classification chimique	13
2.1.Les antipsychotique de 1 génération = les antipsychotiques typiques	13
2.2.Les antipsychotiques de 2 ^e génération= les antipsychotiques atypiques	17
III.Pharmacodynamique	20
1.Système dopaminergique	20
2.Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques des antipsychotiques	25
2.1.Les antipsychotiques classiques (de première génération)	25
2.2.Les antipsychotiques atypiques (de seconde génération)	27
IV.Pharmacocinétique	31
1.Absorption	31

2.Distribution -----	32
3.Métabolisme -----	32
4.Élimination et demi vie -----	33
5.Les neuroleptiques à action prolongée (NAP) -----	34
V.Effets thérapeutiques et indication -----	35
1.Effets thérapeutiques -----	35
2.Les indications -----	35
VI.L'intérêt d'associer des médicaments psychotropes aux antipsychotiques -----	36
1.L'association des antipsychotiques entre eux -----	36
2.L'association des antipsychotiques avec d'autres psychotropes -----	36
VII.Effets indésirables -----	38
1.Les antipsychotiques typiques -----	38
2.Les antipsychotiques atypiques -----	41
VIII.Les contre-indications -----	42
IX.Interaction médicamenteuse -----	43
X.Précautions d'emplois et conseils pratiques -----	44

CHAPITRE II :ELECTROPHYSIOLOGIE CARDIAQUE

I.Rappel Anatomique -----	42
1.Anatomie externe -----	42
2. Anatomie interne -----	43
II.Physiologie cardiaque -----	45
1.Activité électrique du cœur -----	45
2.Fonctionnement du système conducteur (conduction) -----	48
3.Le cycle cardiaque -----	49
III.Exploration de la fonction électrique du cœur -----	50
1.L'électrocardiographe -----	50
2.Electrocardiogramme -----	51

3.Mesure d'ECG -----	52
CHAPITRE III : CARDIOTOXICITE DES ANTIPSYCHOTIQUES	
I.L'intervalle QT -----	55
1.Mesure de QT -----	55
2.Le syndrome de QT long -----	56
2.1.Le syndrome de QT long congénital -----	56
2.2..Le syndrome de QT long acquis -----	57
3.Facteurs prédisposant à l'allongement du QT -----	58
4.Complication de l'allongement de QT -----	59
II.Les antipsychotiques et l'allongement de QT -----	60
1.Antipsychotiques de première génération -----	60
2.Antipsychotiques de seconde génération -----	61
3.Mécanisme d'action -----	63
III.La prévention -----	65
PARTIE PRATIQUE	
OBJECTIFS -----	68
MATERIEL ET METHODES -----	70
1.Designe de l'étude -----	70
2.population-----	70
3.Durée et période de l'étude-----	71
4.Lieu de l'étude -----	71
5.Collecte et exploitation -----	71
6.Déroulement de l'étude -----	72
7.Matériel utilisé -----	74
RESULTATS -----	79
I. Analyse descriptive -----	79
1.caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée -----	79

2. caractéristiques clinique de la population étudiée-----	81
3. caractéristiques thérapeutiques de la population étudiée -----	82
II Analyse comparative bivariée -----	86
1.Comparaison de l’allongement de QT entre les deux groupes de patients sous monothérapie et polythérapie -----	86
2.Répartition des patients selon l’allongement de l’intervalle QT et la dose -----	86
3.Répartition des patients selon l’allongement de QT et le sexe -----	87
4.Comparaison des moyennes d’âge selon l’intervalle QT de contrôle -----	87
5.Répartition des patients selon l’allongement de QT et les associations antipsychotiques	88
6.Répartition des patients selon l’allongement de QT et les habitudes toxiques -----	89
7.Répartition des patients selon l’allongement de QT et le diagnostic -----	89
8.Répartition des patients selon l’allongement de QT et la génération d’antipsychotique --	90
9.Répartition des patients selon l’allongement de QT et l antipsychotique prescrit -----	91
DISCUSSION -----	93
CONCLUSION -----	98
REFERENCES -----	101
ANNEXES	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Quelques formes de psychose et leurs définitions	7
Tableau II : Phénothiazines : dénominations et noms commerciaux	14
Tableau III : Butyrophénones et dérivés apparentés : dénominations et noms commerciaux	15
Tableau IV : Thioxanthènes et dibenzoxazépines : dénominations et noms commerciaux	16
Tableau V : Benzamides : dénominations et noms commerciaux	17
Tableau VI : Dibenzodiazépines : dénominations et noms commerciaux	18
Tableau VII : Benzisoxazoles : dénominations et noms commerciaux	19
Tableau VIII : Affinité des récepteurs pour la dopamine	23
Tableau IX : Affinités (K_i , nM) des agents antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux	30
Tableau X : Critères du syndrome malin des neuroleptiques	40
Tableau XI : Fréquences relatives des principaux effets indésirables des neuroleptiques	41
Tableau XII : Principales interactions des neuroleptiques	43
Tableau XIII : Valeurs normales, limites et anormales de l'intervalles QTc en ms	56
Tableau XIV : Antipsychotiques présentant un risque élevé, moyen ou faible de provoquer un allongement significatif du QTc (QTdrugs list)*.....	62
Tableau XV : Liste des antipsychotiques allongeant l'intervalle QT avec ou sans risque de Tdp (depuis QTdrugs list)*.....	63
Tableau XVI : Médicaments antipsychotiques retirés du marché à cause de leur allongement de l'intervalleQT	63
Tableau XVII : Valeurs normales, limites et anormales de l'intervalle QTc en ms	75
Tableau XVIII : Données sociodémographiques de la population étudiée.....	79
Tableau XIX : Données cliniques de la population étudiée.....	81
Tableau XX : Répartition des patients selon la dose de l'antipsychotique prescrit.....	84
Tableau XXI : Répartition des patients selon les générations	84
Tableau XXII : Répartition des patients selon l'association antipsychotique.....	85
Tableau XXIII : Répartition des patients selon l'allongement de QT et le nombre de traitement reçu	86
Tableau XXIV : Répartition des patients selon l'allongement de QT et la dose	86
Tableau XXV : Répartition des patients selon l'allongement de QT et le sexe	87
Tableau XXVI : Comparaison des moyennes d'âge selon l'intervalle QT de contrôle.....	87
Tableau XXVII :Répartition des patients selon l'allongement de QT et les associations antipsychotiques.....	88

Tableau XXVIII : Répartition des patients selon l’allongement de QT et les habitudes toxiques.....	89
Tableau XXIX : Répartition des patients selon l’allongement de QT et le diagnostic.....	89
Tableau XXX : Répartition des patients selon l’allongement de QT et la génération	90
Tableau XXXI : Répartition des patients selon l’allongement de QT et l’antipsychotique prescrit.....	91

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Axe de classification des antipsychotiques selon Lambert et Revol.....	10
Figure 2: Classification clinique des antipsychotiques selon Deniker et Ginestet	11
Figure 3: Etoile de liège selon Bobon de l'haloperidol	12
Figure 4 : Sstructure chimique des phénothiazines.....	14
Figure 5: Structure chimique des butyrophénones.....	15
Figure 6: Structure chimique dérivés apparentés aux butyrophénones	15
Figure 7: Structure chimique des thioxanthènes	16
Figure 8: Structure chimique des dibenzoxazépines	16
Figure 9: Structure chimique des benzamides	17
Figure 10: Structures chimiques des dibenzodiazépines.....	18
Figure 11: Structures chimiques des benzisoxazoles	19
Figure 12: Structure chimique de l'aripiprazole Abilify®.....	19
Figure 13: Structure chimique de la dopamine	20
Figure 14: Présentation schématique d'une synapse dopaminergique.....	21
Figure 15: Synthèse et dégradation de dopamine	22
Figure 16: Voies dopaminergiques et régions cérébrales cruciales	24
Figure 17: Effet de la liaison des antipsychotiques sur les récepteurs D2.....	25
Figure 18: Effets de la liaison des antipsychotiques sur les récepteurs muscariniques M1	26
Figure 19: Antipsychotique antagoniste de la sérotonine et de la dopamine.....	28
Figure 20 : L'effet des antipsychotiques atypiques au niveau de la voie nigrostriée	29
Figure 21: Différentes propriétés pharmacologiques des neuroleptiques.....	30
Figure 22 : Anatomie externe du cœur	43
Figure 23 : Anatomie interne du cœur	44
Figure 24 : Activité pacemaker d'une cellule automatique.....	46
Figure 25: Potentiel d'action d'une cardiomyocyte contractile	47
Figure 26: Système de conduction spécialisé du cœur.....	48
Figure 27: Etapes du Cycle cardiaque	49
Figure 28 : La relation de l'activité électrique du cœur avec les différentes ondes de l'ECG.....	52
Figure 29 : Différence entre un intervalle de QT normal et long.....	57
Figure 30 : Torsade de pointe	59

Figure 31 : Principaux courants impliqués dans la génération d'un potentiel d'action d'une cellule cardiaque.....	64
Figure 32 : Suivi de l'ECG chez les patients sous antipsychotiques.....	66
Figure 33 : Schéma de déroulement de l'étude.....	73
Figure 34 : Placement des électrodes périphériques et primordiales.....	74
Figure 35 : Mesure des intervalles QT et RR	75
Figure 36 : Répartition des patients selon le traitement reçu	82
Figure 37 : Répartition des patients selon l'antipsychotique prescrit.....	83
Figure 38 : Répartition des patients selon la dose prescrite	83

LISTE DES ABREVIATIONS

5HT: Sérotonine

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire de produits de santé

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMP : Adénosine mono phosphate

AP : antipsychotique

APG : antipsychotique de première génération

ATCD : antécédents

ASG : antipsychotique de seconde génération

AVC : accident vasculaire cérébral

COMT : catéchol-O-méthyle transférase

CPK: créatinine phosphokinase

CYP450 : cytochrome p450

DA : Dopamine

DAT : transporteur de la dopamine active

DCI : dénomination commune internationale

DS : déviation standard

ECG: électrocardiogramme

EEG : électroencéphalogramme

Fc : la fréquence cardiaque

FDA: FOOD and drugs administration

M: molarité

IC : intervalle de confiance

IM : intramusculaire

IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase

GABA : acide γ -aminobutyrique.

H : histamine
HAV : acide homovanillique
Ki : constante d'inhibition
L.DOPA : levo-dopa
MAO: monoamine oxydase
NAP : neuroleptique à action prolongée
NET : transporteur de la noréphédrine.
NS : non significatif
OR: Odds ratio
QTc : QT corrigé
QTm : QT mesuré
PA : potentiel d'action
S : significatif
SQTL : syndrome de QT long.
SNC : système nerveux central
SNM: syndrome malin des neuroleptiques
Tdp: torsade de point
TRH: thyotropin releasing hormon
TSH: thyroid stimulating hormone
VMAT : transporteurs vésiculaires des monoamines

INTRODUCTION

Introduction générale

Les psychoses sont un ensemble de troubles psychopathologiques caractérisées par l'existence d'épisodes dits « psychotiques ». Ceux-ci se manifestent par une altération du sens de la réalité accompagnée souvent d'hallucinations et d'idées délirantes. Pour lesquelles il est très difficile de comprendre l'état d'esprit dans lequel se trouve le patient. La psychose peut toucher n'importe quelle personne et peut-être traitée comme n'importe quelle maladie. Son traitement se caractérise par un ensemble de modalités thérapeutiques différentes. Il y a les traitements pharmacologiques, les traitements psychosociaux et le soutien de la communauté. Parmi les traitements pharmacologiques, les médicaments les plus efficaces sont les antipsychotiques aussi appelés neuroleptiques ^{1,2}.

Les antipsychotiques sont une classe de médicaments relativement ancienne puisque les premières découvertes remontent au milieu des années cinquante. Cependant, ils ont connu un développement constant tout au long de la seconde moitié du vingtième siècle et au cours des années 2000. Leur découverte changea considérablement la façon de traiter les psychoses et ce malgré leurs effets secondaires, notamment neurologiques, importants. En effet, la thérapeutique était jusqu'alors dépourvue de moyens efficaces et les malades les plus atteints étaient voués à l'hospitalisation c'est-à-dire à l'enfermement ³.

La découverte progressive d'une seconde génération de molécules au cours des années 70 et surtout à la fin du vingtième siècle marqua une étape importante dans l'histoire de ces thérapeutiques. En effet, elle s'accompagna d'espoirs importants quant à l'efficacité des traitements et la réduction de leurs effets latéraux. Ces nouveaux composés se sont également accompagnés d'une extension importante des domaines d'indications de la classe. Cependant, ces nouveaux traitements ont rapidement montré qu'ils étaient eux aussi à l'origine d'une gamme d'effets secondaires relativement large ⁴.

La polythérapie antipsychotique est de plus en plus courante et prédomine le traitement des patients souffrant de maladies mentales graves en raison de son efficacité selon certains cliniciens. Par contre d'autres préfèrent et encouragent la monothérapie car ils trouvent que la polythérapie peut conduire à une augmentation d'effets secondaires en raison de l'influence potentiel sur de nombreux récepteurs ^{5,6}.

Plusieurs études rapportent que la mortalité cardiovasculaire des patients psychotiques est élevée par rapport à la population générale dont certaines ont affirmé que les

antipsychotiques peuvent prolonger la durée de l'intervalle QT, or un allongement important peut se compliquer de tachycardies ventriculaires polymorphes, les torsades de pointes, pouvant être responsables d'une mort subite par fibrillation ventriculaire⁷⁻¹⁰. Mais peu de publications concernant le lien entre la polythérapie et l'allongement de l'intervalle QT ont été établies.

Problématique

L'augmentation de l'utilisation de la polythérapie antipsychotique par rapport à la monothérapie qu'on suppose qu'elle aggrave l'allongement de l'intervalle QT nous a motivé à mener une étude sur l'association des antipsychotiques et l'allongement de l'intervalle QT, dans le cadre de la réalisation d'un mémoire de fin d'étude durant notre passage au niveau du service de psychiatrie du CHU de TLEMCEM sur une période de six mois allant d'Octobre 2015 au Mars 2016.

L'objectif principal fixé dans notre étude est d'étudier l'impact de l'association des antipsychotiques sur l'allongement de l'intervalle QT, en comparant deux groupes de sujets l'un sous monothérapie et l'autre sous polythérapie antipsychotique avec mesure de l'intervalle QT avant et après la prise des antipsychotiques chez les deux groupes.

Notre mémoire comporte deux parties

Première partie : concerne un rappel sur les antipsychotiques, électrophysiologie cardiaque, et la cardiotoxicité des antipsychotiques.

Deuxième partie : porte sur l'étude effectuée sur les malades suivis au niveau du service de psychiatrie CHU de TLEMCEM sous antipsychotiques.

REVUES
BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I :
ANTIPSYCHOTIQUES

ANTIPSYCHOTIQUES

Tout le monde a éprouvé un sentiment de méfiance, a cru entendre une voix ou voir quelque chose qui s'avérait ne pas exister, a soutenu envers et contre tous un point de vue qui se défendait peu, voire pas du tout. Généralement, l'individu ajuste son point de vue à la réalité et la vie suit son cours. En effet, il s'agit habituellement de doutes normaux ou de perceptions erronées, et l'individu reste ouvert à la contestation de sa conviction ou de sa perception par son entourage. Par contre, si l'individu semble avoir une conviction inébranlable en la réalité de sa perception ou de sa position, il peut s'agir d'une conviction psychotique. De façon générale, la psychose se caractérise par la perte de contact avec la réalité ou une partie de celle-ci, de même que par une désorganisation de sa vie, de ses émotions ou de sa personnalité.

Il existe plusieurs formes de troubles psychotiques (Tableau I) qui présentent tous une perte de contact quelconque avec la réalité, à un point tel que la souffrance qu'ils engendrent est présente la majeure partie du temps et qu'ils interfèrent avec la capacité de l'individu d'accomplir ses fonctions professionnelles, familiales ou sociales ¹¹.

- Les psychoses aiguës telles les psychoses dues aux drogues, psychoses organiques et psychoses réactionnelles brèves, sont d'apparition brutale avec un retour plus ou moins rapide à l'état antérieur non psychotique ¹¹.
- Les psychoses chroniques, telles la schizophrénie, la paranoïa, la psychose maniaco-dépressive, répondent à une structuration psychotique de la personnalité, avec la présence de troubles de l'identité profonds et durables ¹¹.

Tableau I : Quelques formes de psychose et leurs définitions

Psychose	Définition
Schizophrénie	Un type de psychose dont les symptômes durent au moins six mois et qui perturbe sensiblement le fonctionnement d'une personne. La nature des symptômes et la durée de la maladie sont variables. ¹²
Trouble schizophréniforme	Une schizophrénie dont les symptômes se manifestent pendant moins de six mois. Le trouble peut disparaître complètement ou dégénérer en une autre maladie psychiatrique. ¹²
Trouble bipolaire	Un état d'excitation (la phase maniaque) et parfois de dépression, qui peut persister durant un certain temps et varier en intensité. Lorsque les symptômes psychotiques se manifestent, ils ont tendance à refléter l'humeur du moment. ¹²
Trouble schizo-affectif	Des symptômes de schizophrénie et des troubles de l'humeur qui se manifestent de façon simultanée ou successive. ¹²
Psychose due aux drogues	Des symptômes psychotiques déclenchés suite à l'usage des drogues, qui ont tendance à disparaître mais peuvent nécessiter un traitement médical. ¹²
Psychose organique	Des symptômes psychotiques surviennent quelquefois à la suite d'un trouble physique ou d'un traumatisme crânien. Un examen médical complet permet de la réfuter ou la confirmer. ¹²
Psychose réactionnelle brève :	Les symptômes psychotiques apparaissent subitement et sont parfois déclenchés par un événement très éprouvant. En général, leur durée ne dépasse pas un mois. ¹²

I. Historique

Avant les années 1950, les malades souffrant de psychose étaient attachés à leur lit dans des asiles de fous. En l'absence de traitement, ces malheureux souffraient et mouraient en silence jusqu'à la découverte du traitement spécifique «les antipsychotiques»¹³.

« C'est toujours par le hasard que tout commence. La science ne vient qu'après, et elle raisonne sur ce que le hasard a montré », observait Claude Bernard à la fin du XIXe siècle. Mais au début du siècle suivant, les aliénistes ne l'entendaient pas de cette oreille. Ils rêvaient d'appliquer le modèle médical à la maladie mentale : commencer par en isoler la cause, puis en décrire la physiologie afin de parvenir à la guérir. Or les faits donnèrent raison à Claude Bernard. La découverte des premiers neuroleptiques ou antipsychotiques - la chlorpromazine et l'halopéridol fut en effet autant le fruit du hasard que de l'intuition des expérimentateurs et ces nouvelles molécules révolutionnèrent la psychiatrie. D'une part, elles facilitèrent le contact avec le malade, et les soins purent se développer en dehors de l'hôpital. D'autre part, elles permirent d'accomplir des progrès dans la connaissance des fondements biologiques de la maladie mentale ¹³.

Le premier antipsychotique efficace, chlorpromazine, a été synthétisé en France dans les laboratoires de la compagnie Rhône Poulenc par Paul Charpentier, à partir de molécules de la famille des phénothiazines antihistaminiques, et il a été par la suite testé sur le comportement animal par Simone Courvoisier. Henri Laborit l'a utilisé en 1951; il cherchait à faciliter l'anesthésie et à stabiliser le système nerveux autonome pendant la chirurgie. La capacité de la chlorpromazine à produire un état d'indifférence effective, même en présence de stimuli nocif, et à abolir un réflexe conditionné, a rapidement été reconnu et peu après, toujours en France, ses propriétés tranquillisantes ont été appliquées dans le traitement de la psychose, d'abord par J. Hamon puis par Jean Delay et Pierre Deniker en 1952. Ils ont observé que l'efficacité thérapeutique de ce médicament semblait reliée à cet état d'indifférence affective ainsi qu'aux troubles psychomoteurs causés par son administration. Cette observation a conduit à l'introduction du terme « neuroleptique » qui saisit le nerf pour décrire de telle molécule. L'introduction de la chlorpromazine en Amérique du nord vers 1953 est attribuée à Heinz Lehmann, un psychiatre qui travaillait à Montréal ^{3,4}.

La clozapine est le prototype des antipsychotiques atypiques, elle a été synthétisée en 1958, mise sur le marché en 1972 en Europe et retirée du marché quelques années plus tard

en raison de décès dus à une agranulocytose. Sa capacité à produire des effets thérapeutiques même chez les patients qui avaient été réfractaires à d'autres antipsychotiques, et ce, sans effets neurologiques indésirables, avait cependant déjà été remarqué et la recherche clinique sur la clozapine a continué, conduisant à redécouverte en 1988. Sa réintroduction est à l'origine de la nouvelle série d'antipsychotiques atypiques aujourd'hui disponibles : olanzapine, rispéridone, aripiprazole, ziprazidone, quétiapine⁴.

Les antipsychotiques de 1^{ère} génération ou antipsychotiques typiques sont progressivement supplantés par les antipsychotiques de 2^{ème} génération ou antipsychotiques atypiques en raison de leur meilleure tolérance du point de vue neurologique. Les effets secondaires ne sont plus de type extrapyramidal mais métabolique augmentant les risques cardiovasculaires¹⁴.

Il faut savoir qu'il existe de fortes variations interindividuelles dans la réponse aux antipsychotiques. Toutes ces molécules ont en commun d'agir sur les récepteurs dopaminergiques mais les effets neurobiologiques et pharmacodynamiques sont très divers.

II. Classification

Les neuroleptiques sont des médicaments réducteurs des symptômes psychotiques que l'on sépare aujourd'hui en deux grandes catégories⁵:

- Symptômes positifs ou productifs : hallucinations, délire, agitation, angoisse
- Symptômes négatifs ou déficitaires : repli affectif, apragmatisme, autisme

1. Classification clinique

1.1. Classification d'ensemble

1.1.1. Classification de Lambert et Revol

En 1960, Lambert et Revol ont opposé les effets sédatifs et incisifs (ou antipsychotiques) de ces médicaments. Sur un axe allant de la gauche à la droite, ils ont situé à l'extrémité gauche les médicaments les plus sédatifs c'est-à-dire ceux qui ont le plus d'effets sur l'agitation et l'angoisse, au prix d'effets indésirables surtout végétatifs (en particulier la cyamémazine et la lévomépromazine), et à l'extrémité droite les médicaments les plus incisifs, au prix d'effets secondaires extrapyramidaux (en particulier l'halopéridol). Entre ces deux extrémités, ils ont classé tous les autres antipsychotiques de 1^{ère} génération en fonction de la prévalence de l'une ou l'autre de ces deux caractéristiques et en fonction de la posologie employée¹⁵.

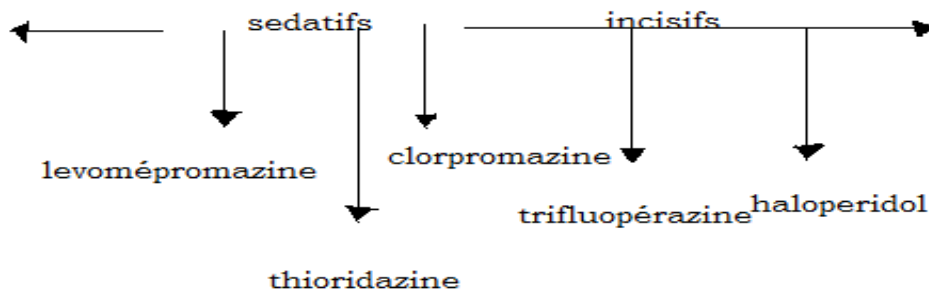


Figure 1: Axe de classification des antipsychotiques selon Lambert et Revol¹⁵

1.1.2. Classification de Deniker et Ginestet

Deniker et Ginestet, en 1971, ont opposé selon un axe vertical l'effet sédatif à un autre effet de ces médicaments : l'effet désinhibiteur. Cette classification distingue quatre catégories qu'elle place sur un axe allant du pôle sédatif au pôle désinhibiteur¹⁵ :

- Les sédatifs (type levomépromazine ou chlorpromazine), ayant des effets végétatifs importants¹⁵;
- les moyens (type thioridazine, propériciazine), ayant des effets thérapeutiques et indésirables modérés¹⁵;
- les polyvalents (type halopéridol, pipotiazine, fluphénazine) qui exercent à la fois une action sédatrice, une action réductrice sur les hallucinations et le délire, ou une action désinhibitrice « stimulante » dans les syndromes déficitaires¹⁵;
- les désinhibiteurs (type sulpiride, prochlorpérazine ou Témentil®), qui associent, pour certains, des effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques¹⁵.

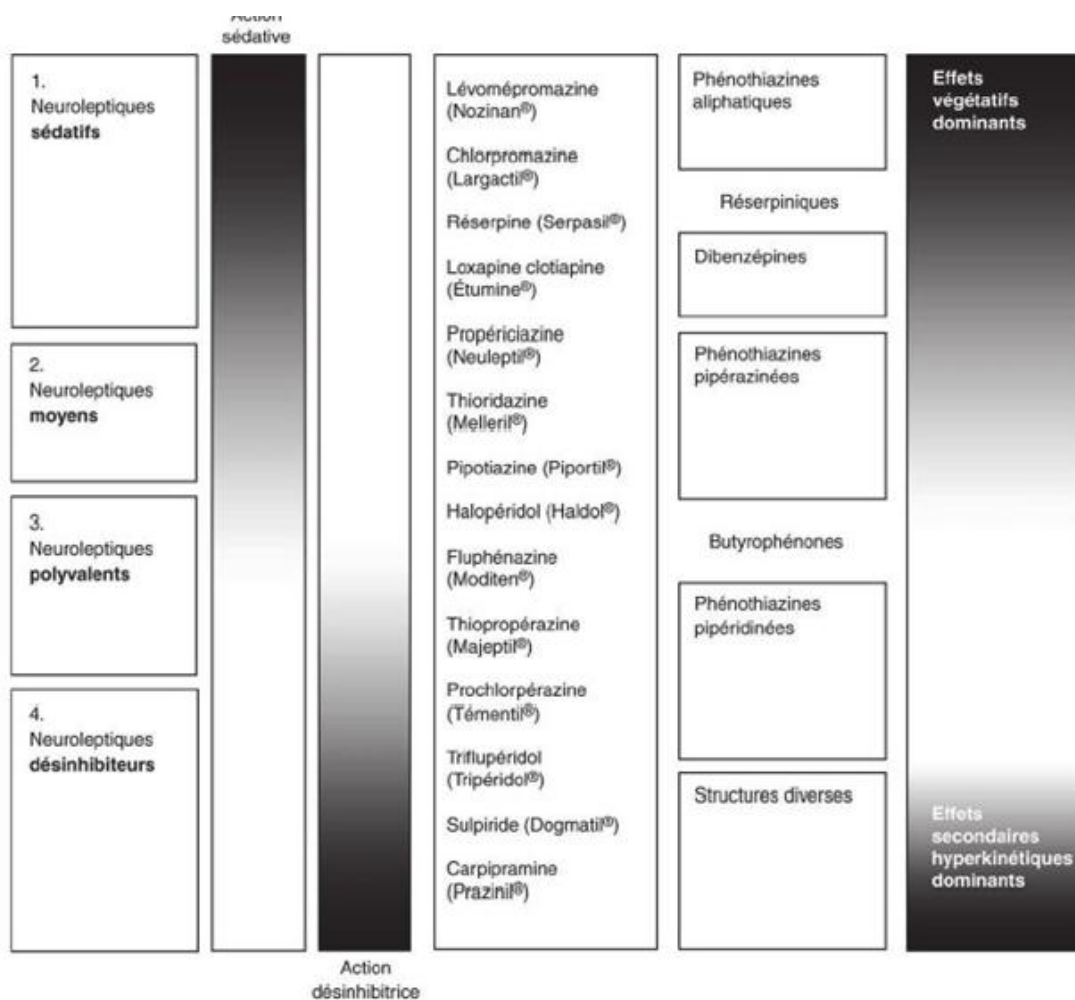


Figure 2: Classification clinique des antipsychotiques selon Deniker et Ginestet ¹⁵

1.2. Classifications spécifiques

Ces classifications permettent de connaître les actions spécifiques des molécules : le spectre thérapeutique.

1.2.1. Classification de Delay et Deniker

En 1961, Delay et Deniker ont fait figurer sur un histogramme trois types d'action des antipsychotiques : sur l'excitation (effet sédatif, associé à des effets secondaires végétatifs et somnolence), sur le délire et les hallucinations (effet antipsychotique, associé à des effets secondaires tels que l'akinésie, l'hypertonie, l'asthénie) et sur l'inertie (effet secondaire : hyperkinésie) ¹⁷.

1.2.2. Classification de Bobon

En 1972, Bobon a proposé une représentation de la physionomie des actions antipsychotiques et de leurs effets indésirables sous forme d'une étoile à six branches : l'étoile de Liège ¹⁷.

L'action des différents antipsychotiques, à une posologie donnée, est présentée selon leurs effets sur quatre dimensions thérapeutiques : l'effet ataraxique AT (ou sédatif), l'effet anti maniaque AM, l'effet anti autistique AA ou anti déficitaire AA et l'effet anti délirant AD; et sur deux dimensions à type d'effets indésirables : les effets adrénolytiques AL et les effets extrapyramidaux EP ¹⁷.

L'étoile de Liège se matérialise sous la forme d'un diagramme, la longueur des six branches correspondant à l'intensité de chaque effet (cotée de 1 à 5) ¹⁶.

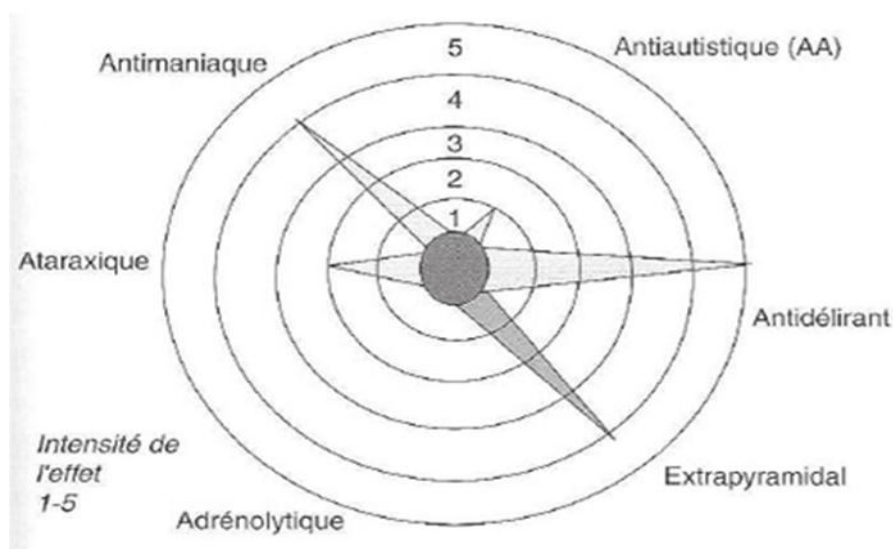


Figure 3: Etoile de liège selon Bobon de l'halopéridol ⁵

L'halopéridol se distingue par un fort effet anti délirant et anti maniaque et des effets ataraxiques et anti autistique proportionnellement plus faible ¹⁷.

1.2.3. Classification portant sur la bipolarité des antipsychotiques en fonction de la posologie

L'activité thérapeutique des antipsychotiques peut être modifiée par la dose administrée. Petit et Colonna en 1978, ont distingué :

- Les antipsychotiques ou neuroleptiques « mono polaires » toujours sédatifs, la sédation étant proportionnelle à la dose. Ils ont des effets neurovégétatifs dominants (cyamémazine, chlorpromazine et lévomépromazine) ¹².

• Les antipsychotiques ou neuroleptiques « bipolaires » ayant un effet stimulant puis désinhibiteur à faible dose, un effet sédatif et un contrôle des symptômes positifs à plus forte dose. Ce sont les benzamides (l'amisulpride), les phénothiazines (la fluphénazine et la pipotiazine), les diphénylbutylpipéridines (le pimozide et le penfluridol) ¹².

1.2.4. Classification en fonction de la puissance

A partir d'études utilisant la chlorpromazine comme comparateur, la notion d'équivalent-chlorpromazine a été développée. En modulant les doses de tous les antipsychotiques de 1^{ère} génération, on peut aboutir au même effet thérapeutique ; ainsi on peut déterminer le rapport entre la dose d'un antipsychotique quelconque et la dose de chlorpromazine permettant d'aboutir à cet effet. Par exemple, 2 mg d'halopéridol sont considérés comme équivalent à 100 mg de chlorpromazine. Des équivalences existent pour tous les antipsychotiques de 1^{ère} génération ^{16,18}.

2. Classification chimique

2.1-Les antipsychotique de 1 génération = les antipsychotiques typiques

Les antipsychotiques de 1^{ère} génération sont distingués comme suit ¹⁹ :

- Les phénothiazines (chef de file : chlorpromazine) ;
- Les butyrophénones (chef de file : halopéridol) ;
- Les thioxanthènes (chef de file : flupentixol) ;
- Les benzamides (chef de file : sulpiride).

Ils ont été définis par Delay et Deniker selon les cinq critères suivants ^{19,20} :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice spéciale : indifférence psychique neutralité émotionnel sans altération de la vigilance ;
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitations et d'agitations permettant de réduire les états maniaques et l'agressivité de certains psychotiques ;
- Action réductrice des troubles psychotiques aigus et chroniques : anti-hallucinatoire, anti-délirante, action désinhibitrice, anti-confusionnelle ;
- Production de syndromes extrapyramidaux, des effets endocriniens, une diminution de la libido et une action antiémétique ;
- Effets sous-corticaux dominants.

2.1.1-Les phénothiazines

Se caractérisent par un noyau tricyclique (deux cycles benzéniques couplés par des atomes d'azote et de soufre), où se trouve généralement un halogène dont le rôle serait important dans l'activité antipsychotique et dans la pénétration du médicament dans le cerveau. Ce noyau tricyclique est associé à une chaîne latérale liée à l'atome d'azote du noyau central. La nature de cette chaîne détermine la sous-classe de la substance. Parallèlement à son rôle important dans l'activité antipsychotique, elle détermine également l'affinité du produit pour les récepteurs à l'histamine, l'acétylcholine ou la noradrénaline. Elle peut être aliphatique ou linéaire (chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine), pipéridinée (pipotiazine et thioridazine) ou pipérazinée (fluphénazine) ¹⁵.

Les phénothiazines aliphatiques sont avant tout sédatives et associées à des effets neurovégétatifs importants, du fait de leur action sur les récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques, alors que les dérivés pipérazinés ont des effets incisifs et neurologiques puissants ^{14-16,21}.

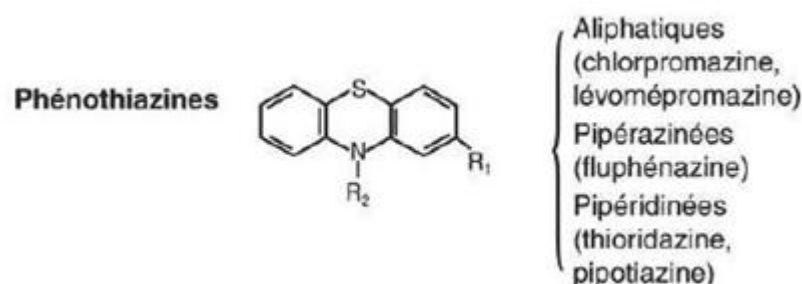


Figure 4 : Sstructure chimique des phénothiazines ¹⁵

Tableau II : Phénothiazines : dénominations et noms commerciaux ¹⁷

	Dénomination commune international	Nom commercial
Phénothiazines aliphatiques	Chlorpromazine	Largactil®
	Lévomépromazine	Nozinan®
	Cyamémazine	Tercian®
Phénothiazine pipéridinée	Propériciazine	Neuleptil®
Phénothiazines pipérazinées	Fluphénazine	Moditen®
	Pipotiazine	Piportil®

2.1.2-Les butyrophénones et dérivés apparentés

Les butyrophénones sont constituées d'un cycle benzénique relié à un atome de fluor et à une chaîne pouvant comprendre des noyaux cycliques.

Les butyrophénones pipéridinées : halopéridol, dropéridol ^{14,16,21}.

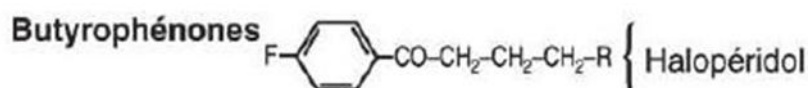


Figure 5: Structure chimique des butyrophénones ¹⁵

Dérivés apparentés aux butyrophénones : pimozide et penfluridol (ce dernier étant un neuroleptique d'action prolongée du fait de sa longue demi-vie) se caractérisent par leur affinité plus élevée et plus sélective pour les récepteurs D2 ^{14-16,21}.

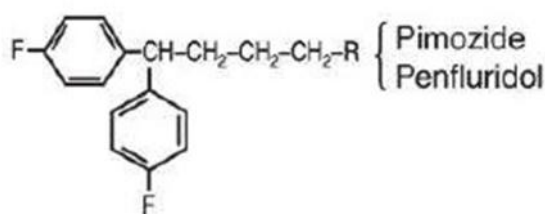


Figure 6: Structure chimique dérivés apparentés aux butyrophénones ¹⁵

Tableau III : Butyrophénones et dérivés apparentés : dénominations et noms commerciaux ¹⁷

	Dénomination commune internationale	Nom commercial
Butyrophénones pipéridinées	Halopéridol	Haldol®
	Dropéridol	Droleptan®
	Pipampérone (sédatif)	Dipipéron®
Dérivés apparentés	Pimozide	Orap®
	Penfluridol	Semap®

2.1.3-Les thioxanthènes et dibenzoxazépines

Les thioxanthènes sont dérivés des phénothiazines. Leur structure est tricyclique mais l'atome d'azote du noyau est remplacé par un atome de carbone. Les composés à chaîne latérale pipéridinée sont les plus connus : flupentixol et zuclopendixol ^{14,16,21}

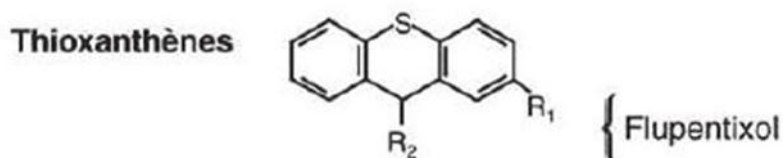


Figure 7: Structure chimique des thioxanthènes ¹⁵

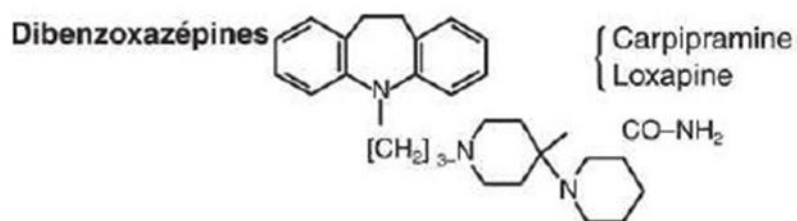


Figure 8: Structure chimique des dibenzoxazépines ¹⁵

Tableau IV : Thioxanthènes et dibenzoxazépines : dénominations et noms commerciaux ¹⁷

	Dénomination commune internationale	Nom commercial
Thioxanthènes piperidines	Flupentixol	Fluanxol®
	Zuclopendixol	Clopixol®
Dibenzoxazépines	Loxapine	Loxapac®
	Carpipramine	Prazinil®

2.1.4-Les benzamides substitués

Les benzamides sont dérivés du métoclopramide et possèdent une structure à part. Leurs effets sont prévalent sur la voie dopaminergique méso-limbique et dépendent des doses utilisées : ils seraient désinhibiteurs (amisulpride et sulpiride qui a également des effets Antiémétisants) à faibles doses et anti productifs (amisulpride et sultopride) ou sédatifs (sultopride et tiapride) à fortes doses. L'amisulpride aurait également des propriétés antidépressives à doses faibles ^{14-16,21}.

Tout comme la loxapine, l'amisulpride fait partie des antipsychotiques de 1^{ère} génération par sa structure mais est considéré par ses effets indésirables modérés comme un antipsychotique de 2^{ème} génération ^{14-16,21}.

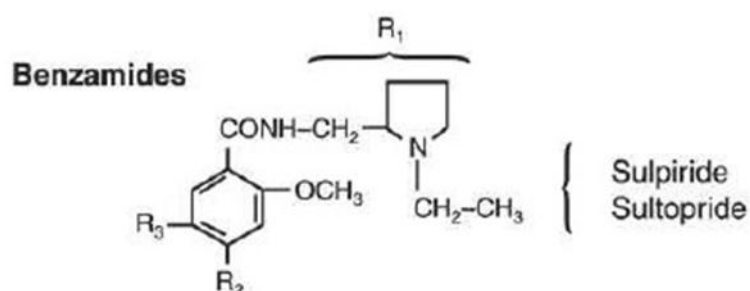


Figure 9: Structure chimique des benzamides ¹⁵

Tableau V : Benzamides : dénominations et noms commerciaux ¹⁷

	Dénomination commune internationale	Noms commerciaux
Benzamides substitués	Sulpiride	Dogmatil®, Synédil®
	Sultopride	Barnétil®
	Amisulpride	Solian®
	Tiapride	Tiapridal®

2.2 -Les antipsychotiques de 2^e génération= les antipsychotiques atypiques

Les antipsychotiques de 2^e génération, dont les chefs de file sont la rispéridone et l'olanzapine, ont un effet thérapeutique similaire aux antipsychotiques de 1^{ère} génération mais avec des effets indésirables moindres. Les effets thérapeutiques comprennent un effet anti productif (anti délirant et anti hallucinatoire), une efficacité sur les signes déficitaires

plus importante que les antipsychotiques de 1^{ère} génération, un impact plutôt positif sur les fonctions cognitives ¹⁴.

5 critères cliniques permettent de les définir ²².

- Faible incidence d'effets extrapyramidaux ;
- Faible incidence d'effets endocriniens ;
- Bonne tolérance hématologique ;
- Intérêt clinique dans les formes déficitaires de la schizophrénie ;
- Intérêt clinique dans les formes dites résistantes de la schizophrénie.

2.2.1- Les dibenzodiazépines et dérivés

La structure est tricyclique, proche des phénothiazines : noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau heptagonal. Elles possèdent des effets incisifs très marqués, associés à des effets sur la symptomatologie négative et à des effets sédatifs non négligeables ^{5,14,17}.

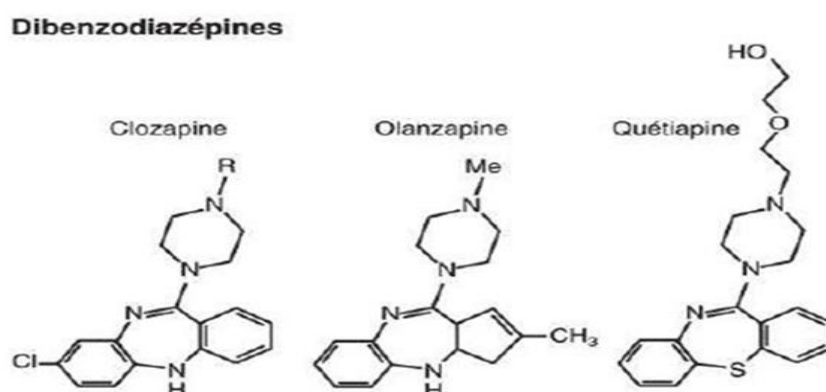


Figure 10: Structures chimiques des dibenzodiazépines ¹⁵

Tableau VI : Dibenzodiazépines : dénominations et noms commerciaux ¹⁷

	Dénomination commune internationale	Nom commercial
Dibenzodiazépines	Olanzapine	Zyprexa®
	Clozapine	Leponex®
	Quétiapine	Xeroquel®

2.2.2-Les benzisoxazoles

Les benzisoxazoles sont apparentées aux butyrophénones en particulier au dropéridol. Tout comme les dibenzodiazépines, elles possèdent des effets incisifs et peuvent avoir des effets sur la symptomatologie négative ²¹.

Benzisoxazoles

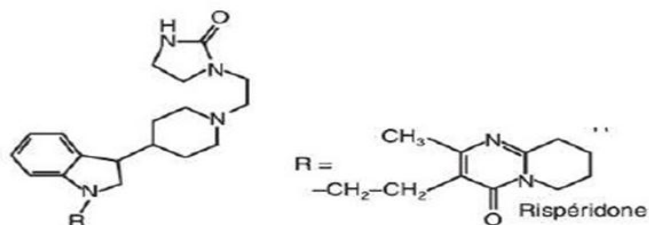


Figure 11: Structures chimiques des benzisoxazoles ¹⁵

Tableau VII: Benzisoxazoles : dénominations et noms commerciaux ¹⁷

	Dénomination commune internationale	Nom commercial
Benzisoxazoles	Risperidone	Risperdal®, Risperdaloro®
	Palipéridone	Xeplion®

2.2.3-Les dérivés de la quinolinone

Des nouvelles molécules hétérocycliques possédant un mécanisme d'action original dont le seul représentant antipsychotique est l'aripiprazole ¹⁷.



Figure 12: Structure chimique de l'aripiprazole Abilify® ¹⁵

III. Pharmacodynamique

1. Système dopaminergique

1.1. La dopamine

Neurotransmetteur de la famille des catécholamines, c'est une amine biogène à la fois excitatrice et inhibitrice selon le type de récepteur, elle est sécrétée dans le système nerveux central au niveau du *substantia nigra* du mésencéphale et l'hypothalamus ainsi que dans le système nerveux périphérique au niveau de certains ganglions sympathiques. Son action est indirecte par l'entremise de seconds messagers, elle procure une sensation de bien-être. La L-dopa, les amphétamines et la nicotine favorisent sa libération ; la cocaïne bloque son recapture tout comme le méthylphenidate^{23,24}.

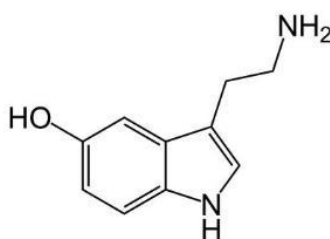


Figure 13: Structure chimique de la dopamine²⁵

1.2. Synthèse de la dopamine

La dopamine est synthétisée par la voie commune des catécholamines²³. Sa synthèse s'effectue dans le neurone dopaminergique à partir de tyrosine ; son précurseur. La tyrosine est un acide aminé importé dans le neurone à partir de l'espace extracellulaire et du courant sanguin par des pompes à tyrosine. Dans les corps cellulaire la tyrosine est convertie en dopamine par une première enzyme, la tyrosine hydroxylase, puis par une deuxième enzyme, la dopa décarboxylase. La dopamine est transportée le long de l'axone par le flux axonique qui se dirige vers la ou les synapses terminales. Ensuite elle est capturée dans des vésicules synaptiques par un transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT2), où elle est stockée jusqu'à sa mobilisation pour la neurotransmission^{5,26,27}.

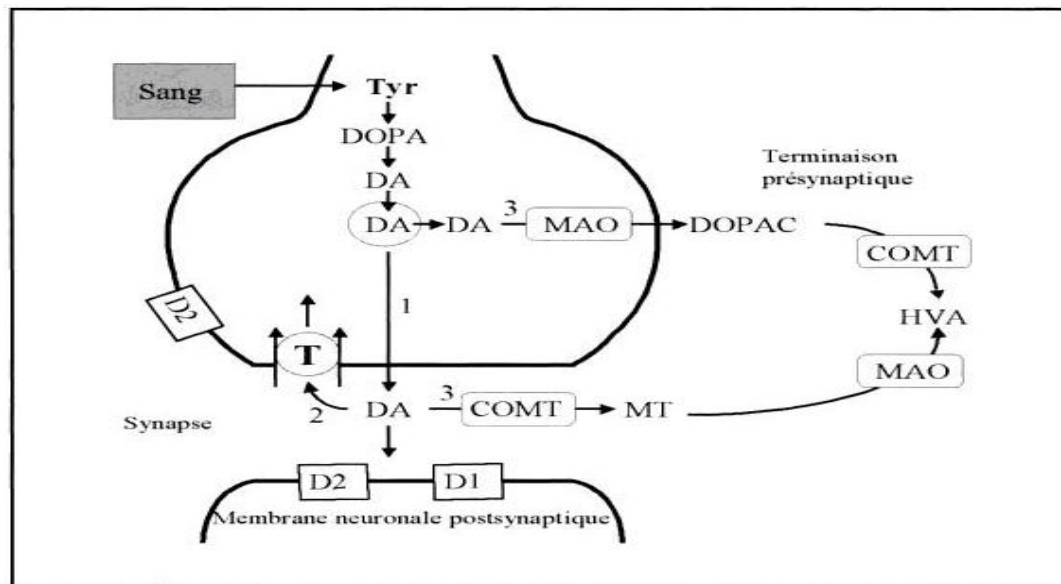


Figure 14: Présentation schématique d'une synapse dopaminergique ¹

1.3. Recapture et/ou inactivation de la dopamine

Les neurones dopaminergiques disposent d'un transporteur présynaptique (système de recapture), appelé DAT, spécifique de la dopamine et qui met fin à son action synaptique en la faisant disparaître de la synapse et en la capturant dans les terminaisons nerveuses présynaptiques. La dopamine capturée pourra être de nouveau stockée dans les vésicules synaptiques afin d'être réutilisée ultérieurement pour la neurotransmission.

La densité des DAT est inégale selon les régions cérébrales. Par exemple, il y a relativement peu de DAT dans le cortex préfrontal où la dopamine est inactivée par d'autres mécanismes ⁵.

La dopamine en excès qui échappe au stockage dans des vésicules synaptiques peut être détruite à l'intérieur du neurone par les enzymes monoamine oxydase A ou B (MAO-A, MAO-B), ou à l'extérieur du neurone par l'enzyme catéchol-O-méthyl transférase (COMT). La dopamine qui diffuse à distance des synapses peut également être transportée par les transporteurs de la noradrénaline (ou norépinephrine) (NET) comme un faux substrat, ce qui met aussi fin à son action. ^{5,26}Au final, l'action des enzymes COMT et MAO à laquelle s'ajoute celle d'une aldéhyde déshydrogénase conduit à la formation d'acide homovanillique (HVA) à partir de la dopamine ²⁵.

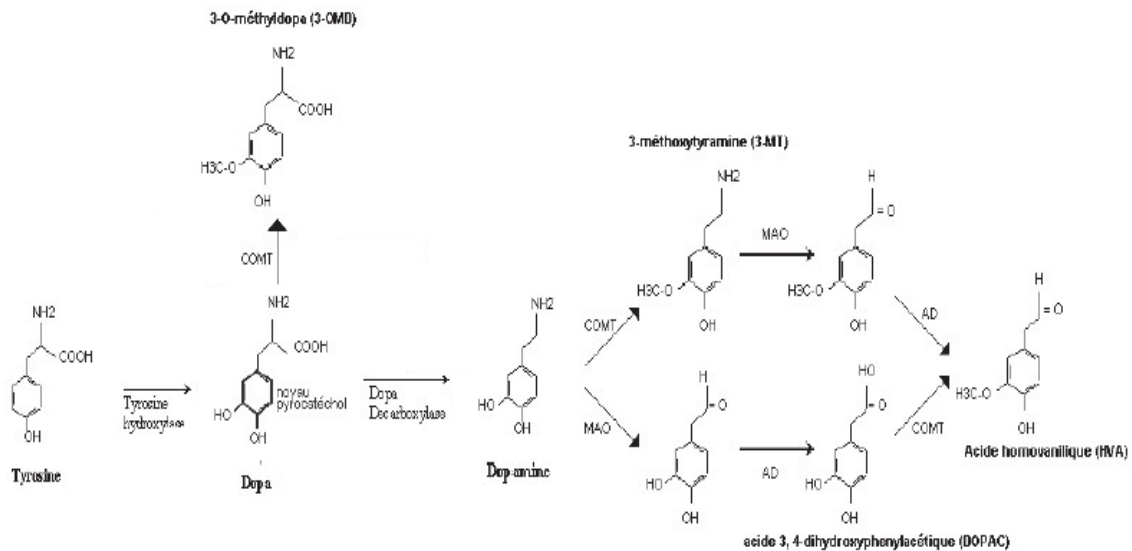


Figure 15: Synthèse et dégradation de dopamine ²⁵

1.4. Les récepteurs dopaminergiques

Les récepteurs dopaminergiques font partie des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G.

Cinq types de récepteurs dopaminergiques (D1 à D5) qu'on peut regrouper en deux familles : celle des D1 (comprenant les récepteurs D1 et les récepteurs D5), qui sont couplés positivement à l'adénylatecyclase et qui aboutissent à la production d'adénosine monophosphate (AMP) cyclique, et celle des D2 (comprenant les récepteurs D2, D3 et D4), qui sont couplés négativement à l'adénylate-cyclase et qui diminuent la production d'AMP cyclique. Chaque type de récepteur à la dopamine a une répartition spécifique dans le cerveau ¹⁵.

- Les récepteurs D1: sont post-synaptiques et présents dans tout le cerveau, ils facilitent la stimulation des récepteurs D2 et jouent un rôle dans la motricité et la cognition ¹⁵;

- Les récepteurs D5 : sont présents dans les régions corticolimbiques, leur rôle n'est pas très connu ¹⁵.

- Les récepteurs D2 : présentent dans les systèmes mésolimbiques et nigrostriés notamment au niveau des corps cellulaires dopaminergiques, au niveau présynaptique, et au niveau postsynaptique, La stimulation des autorécepteurs diminue l'activité des neurones dopaminergiques. Ces autorécepteurs ont une meilleure affinité pour les agonistes dopaminergiques que les récepteurs postsynaptiques. Les agonistes dopaminergiques postsynaptiques D2 partiels pourraient se comporter tantôt comme des

antagonistes D2, dans les situations où le tonus dopaminergique est élevé, tantôt comme des agonistes à activité modérée, dans les situations où le tonus est faible ¹⁵.

- Les récepteurs D3 : ne sont pratiquement retrouvés que dans les régions qui reçoivent des afférences en provenant du noyau *accumbens* et le noyau de la strie terminale. Les récepteurs D3 pourraient intervenir dans les interactions fonctionnelles entre récepteurs D1 et D2 ¹⁵.

- Les récepteurs D4: sont présents dans les aires limbiques et striatales ¹⁵.

Parmi l'ensemble des médicaments ou agents pharmacologiques possédant des propriétés d'antagonistes ou d'agonistes des récepteurs dopaminergiques, il existe une hétérogénéité de l'affinité pour les différents sous-types de récepteurs qui leur confère des profils pharmacologiques distincts ¹⁵.

Tableau VIII : Affinité des récepteurs pour la dopamine ²⁸

	D ₁ apparentés		D ₂ apparentés		
	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Affinité pour la dopamine	μM	Sub-μM	μM	nM	Sub-μM

M : molarité; Sub : à un degré moindre.

Les récepteurs les mieux connus dans le cadre de l'étude des psychoses et de leurs traitements sont les récepteurs D2 ¹⁵.

1.5. Les voies dopaminergiques ^{5,29}

- Voies nigrostriées : elle s'étend de la *substantia nigra* au *striatum* où se trouve 80% de la DA cérébrale elle appartient au système nerveux extrapyramidal, cette voie est importante pour la motricité, l'initiation des comportements et le niveau d'activation. Elle est également impliquée dans la cognition.

- Voie mésolimbique : envoie ses projections de l'aire du *tegmentum ventral* du mésencéphale vers le cortex cingulaire, le septum, le noyau *accumbens* et le tubercule olfactif. Cette voie est celle de l'autostimulation et des toxicomanies puisque toutes les drogues augmentent le niveau de libération de la DA dans le noyau *accumbens*.

- Voies mésocorticale : liée à la voie mésolimbique, Ses projections sont également issues de l'aire du *tegmentum ventral* du mésencéphal mais sont dirigées vers des zones du cortex préfrontal où exerce un effet inhibiteur. La cognition, la vigilance et la mémoire sont modulées par cette voie.

- Voie tubéro-infundibulaire : envoie ses projections de l'hypothalamus vers l'hypophyse antérieure. Elle est impliquée dans la thermorégulation, le centre de vomissement, la sécrétion de l'hormone de croissance et de la prolactine dont la DA est un inhibiteur de la sécrétion de cette dernière.

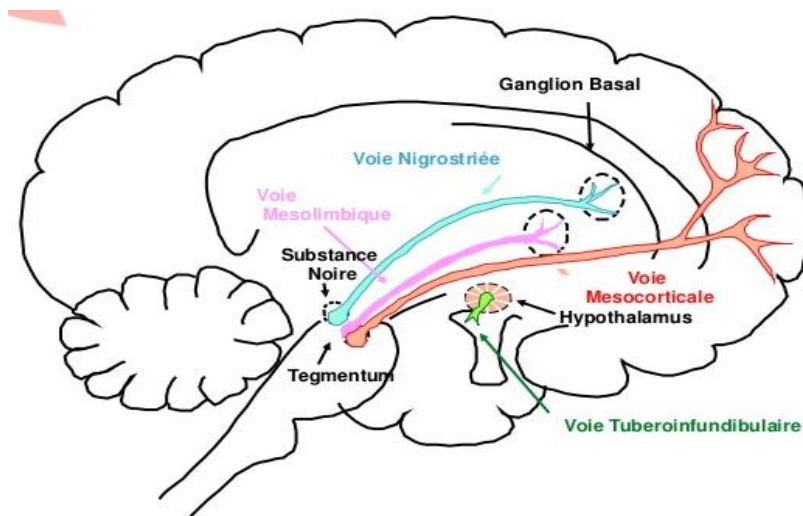


Figure 16: Voies dopaminergiques et régions cérébrales cruciales ⁵

1.6. L'hypothèse dopaminergique

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour tenter d'expliquer la schizophrénie. Il existe une hypothèse génétique, une hypothèse neuro-développementale, une hypothèse glutamatergique et enfin une hypothèse dopaminergique. Cette dernière serait la plus probable pour expliquer ce trouble d'après les différentes études et observations ⁵.

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie fut initialement proposée par Carlsson sur des arguments indirects :

i) les neuroleptiques sont des agents thérapeutiques efficaces dans la schizophrénie et sont des antagonistes dopaminergiques ⁵.

ii) les drogues dopaminomimétiques sont capables d'induire des symptômes psychotiques chez le sujet sain, ou de les aggraver chez les patients souffrant de schizophrénie ³⁰. Par exemple, l'amphétamine ou la cocaïne accroissent la concentration synaptique de dopamine et, après des prises répétées peuvent induire une psychose paranoïde; non différenciable des symptômes positifs de la schizophrénie ^{5,15}.

La découverte d'une classe de récepteurs de la dopamine pour lesquels les neuroleptiques avaient des affinités en relation assez étroite avec leur activité clinique apportait alors la confirmation de cette hypothèse. Ceci fut conforté par le fait que des agents bloquant la transmission dopaminergique par un mécanisme différent de celui du

blocage des récepteurs, par exemple la réserpine, un agent causant une déplétion des vésicules de stockage de la dopamine, manifestent aussi des propriétés antipsychotiques³⁰. Cette hypothèse est aujourd'hui confortée par les résultats de l'imagerie par émission de positron qui a permis de démontrer que les symptômes positifs étaient, pour au moins partie, dus à une hyperdopaminergie sous-corticale¹⁵.

Cette hypothèse suppose qu'une hyperactivité dopaminergique au niveau de la voie mésolimbique est à l'origine des symptômes psychotiques positifs de la schizophrénie, et jouerait également un rôle dans les symptômes agressifs et hostiles⁵.

Alors qu'elle explique les symptômes cognitifs, négatifs et affectifs de la schizophrénie par une hypoactivité dopaminergique au niveau de la voie mésocorticale⁵.

2. Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques des antipsychotiques

2.1. Antipsychotiques classiques (de première génération)

2.1.1. Blocage des récepteurs D2

Ces médicaments sont des antagonistes des récepteurs D2. Le blocage de ces récepteurs dans les différentes voies dopaminergiques est responsable non seulement des effets thérapeutiques recherchés mais aussi des effets secondaires indésirables⁵.

➤ La fixation de ces molécules sur les récepteurs D2 postsynaptiques au niveau de la voie mésolimbique entraîne une réduction de l'hyperactivité dopaminergique de cette voie ce qui permet de diminuer les symptômes psychotiques positifs. Mais du fait de la distribution de ces médicaments à tout l'encéphale après administration, il n'est pas possible de bloquer uniquement les récepteurs de cette voie⁵.

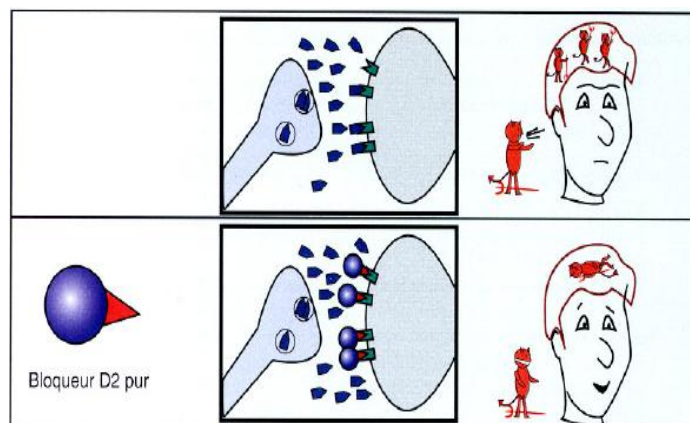


Figure 17: Effet de la liaison des antipsychotiques sur les récepteurs D2⁵

- Le blocage des récepteurs D2 de la voie mésocorticale, qui est déjà déficitaire dans la Schizophrénie selon l'hypothèse dopaminergique, aggrave les symptômes négatifs et cognitifs ⁵.
- Au niveau de la voie nigrostriée qui appartient au système extrapyramidal, des troubles moteurs sont consécutifs au blocage des récepteurs D2. A long terme une hypersensibilité de ces récepteurs peut être induite et engendre en conséquence une dyskinésie tardive ⁵.
- En ce qui concerne la voie tubéro-infundibulaire, l'antagonisme des récepteurs D2 à ce niveau, provoque une hyperprolactinémie qui entraîne d'autres complications ⁵.

2.1.2. Blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques

Ces médicaments ont la propriété de bloquer les récepteurs muscariniques à des différents degrés. Cette propriété est bénéfique car un antipsychotique plus anticholinergique donne moins d'effets extrapyramidaux (le mécanisme de syndrome extrapyramidaux semble lié à un blocage des récepteurs D2 sur un neurone cholinergique dans la voie nigrostriée responsable d'une hyperactivité cholinergique). Néanmoins, ce blocage n'évite pas la dyskinésie tardive. De plus, il donne beaucoup d'effets secondaires gênants de type atropiniques ^{5,15}.

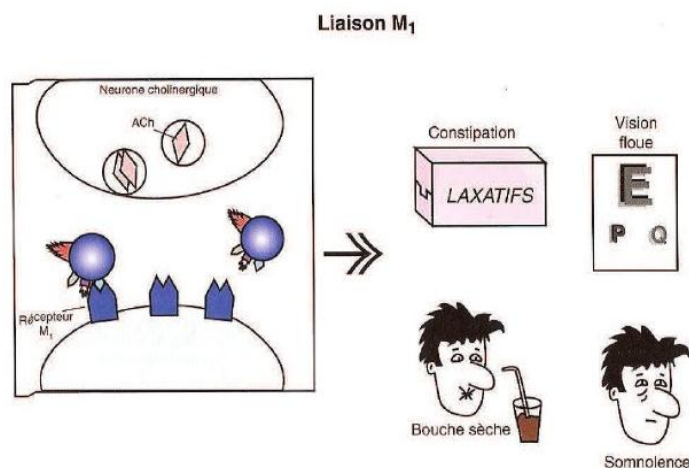


Figure 18: Effets de la liaison des antipsychotiques sur les récepteurs muscariniques M1 ⁵

2.1.3. Blocage des récepteurs adrénérgiques alpha 1

Ce blocage est à l'origine d'effets secondaires tels qu'une baisse de la tension artérielle, une sédation et des troubles de l'érection ou de l'éjaculation ^{5,15}.

2.1.4. Blocage des récepteurs histaminiques H1

Les effets antihistaminiques peuvent entraîner une augmentation de l'appétit à l'origine d'une prise de poids ou encore une baisse de la vigilance. Cette dernière est parfois recherchée en cas d'agitation^{5,15}.

2.1.5. Blocage des récepteurs 5HT2A

Les molécules de première génération présentent un faible taux d'occupation des récepteurs 5-HT2A¹⁵.

Remarque

Les antipsychotiques classiques ne bloquent pas tous de la même manière les différents récepteurs précédents. Certains sont plus sédatifs (chlorpromazine et lévomépromazine¹⁵), certains ont plus d'effets cardiovasculaires tandis que d'autres sont plus puissants. Mais leur profil d'efficacité est globalement le même⁵.

2.2. Les antipsychotiques atypiques (de seconde génération)

D'un point de vue psychopharmacologique, les antipsychotiques atypiques sont des molécules complexes agissant sur de nombreux récepteurs avec des profils d'affinité différents et des effets secondaires variables d'une molécule à l'autre. La notion « atypique » repose sur la réduction des effets secondaires habituellement observés avec les molécules de première génération³¹.

En plus du blocage des récepteurs D2, la propriété commune entre les deux groupes d'antipsychotiques, il existe quatre mécanismes pour qu'une molécule soit atypique³¹ :

➤ Une dissociation rapide de la liaison au récepteur D2 :

La liaison au récepteur est transitoire ; assez pour réduire les symptômes positifs mais pas assez pour entraîner des effets secondaires neurologiques. C'est le cas de la clozapine, de l'amisulpride³¹.

➤ Agonisme D2 partiel

C'est-à-dire qu'en présence de la dopamine (excès), la molécule agit comme un antagoniste (réduit les symptômes positifs) ; alors qu'en absence de la dopamine (déficit), la molécule agit comme un agoniste (réduit les symptômes négatifs). L'aripiprazole possède cette propriété et l'amisulpride également³¹.

➤ Agonisme 5HT1A

Ce mécanisme d'action se rapproche de l'antagonisme 5HT2A. La stimulation des récepteurs 5HT1A inhibe la libération de sérotonine et les récepteurs 5-HT2A

postsynaptiques ne sont plus activés. Donc il n'y a plus de frein à la libération de dopamine. La clozapine et l'aripiprazole sont agonistes 5HT1A ⁵.

➤ L'antagonisme 5HT2A

Une interaction avec l'antagonisme D2 dans les différentes voies dopaminergiques, rend ce mécanisme le plus important. Ce mécanisme d'action concerne la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine l'aripiprazole ³¹.

2.2.1. L'interaction antagonisme D2- antagonisme 5HT2A

Les neurones sérotoninergiques innervent les neurones dopaminergiques soit directement par le biais des récepteurs post-synaptiques 5-HT2A sur les neurones dopaminergiques, soit indirectement via les récepteurs 5-HT2A sur les neurones GABAergiques. A l'état naturel, la sérotonine exerce un effet inhibiteur qui freine la libération de la dopamine dans les différentes voies dopaminergiques. Mais le degré d'inhibition varie d'une voie à une autre ⁵.

La propriété des antipsychotiques atypiques de bloquer à la fois la sérotonine et la dopamine, en plus de leur affinité aux récepteurs D2 et 5HT2A qui variée selon la voie dopaminergique, leurs donne un mécanisme un peu spécifique dans les différentes voies :

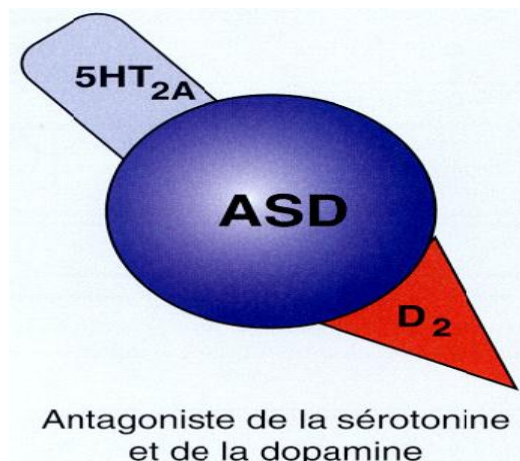
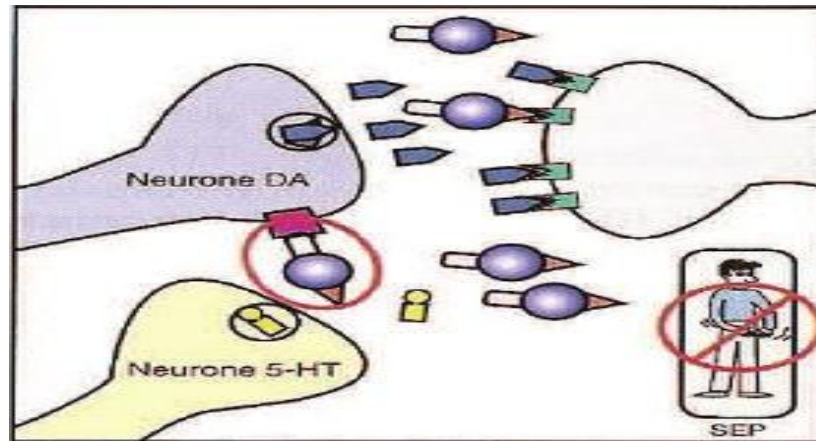


Figure 19: Antipsychotique antagoniste de la sérotonine et de la dopamine ⁵

2.2.1.1. La voie nigrostriée

A ce niveau, le blocage des récepteurs 5HT2A augmente la libération de la dopamine. En conséquence, cette dernière entre en compétition avec les antipsychotiques atypiques pour inhiber leurs blocages des récepteurs D2. De cette manière, ces molécules donnent moins d'effets extrapyramidaux et de dyskinésies tardives (le blocage des récepteurs D2 est faible donc il n'y a pas d'hypersensibilité des récepteurs) ⁵.



*Figure 20 : Effet des antipsychotiques atypiques au niveau de la voie nigrostriée*⁵

2.2.1.2. La voie mésocorticale

Dans cette voie le blocage des récepteurs 5HT_{2A}, présent à forte densité neuronal, est plus puissant que le blocage des récepteurs D₂ de faibles populations dans cette région déficitaire en dopamine chez les malades. De ce fait, les atypiques augmentent la libération de la dopamine qui compenserait le déficit et améliorerait les symptômes négatifs et cognitifs⁵.

2.2.1.3. La voie tubéro-infundibulaire

La relation entre la sérotonine et la dopamine dans cette voie est régulatrice et réciproque dans le contrôle de la sécrétion de la prolactine par les cellules hypophysaires. La dopamine freine la libération de la prolactine en stimulant les récepteurs D₂. Alors que la sérotonine l'augmente en stimulant ses récepteurs 5HT_{2A}⁵.

En revanche, dans le cas d'un antipsychotique atypique, le blocage des deux récepteurs D₂ et 5HT_{2A} se fait d'une manière égale et simultanée, de telle sorte que, l'antagonisme 5HT_{2A} atténue l'hyperprolactinémie due à l'inhibition des récepteurs D₂, et donc un équilibre proche à l'état naturel se produit théoriquement et permet de maintenir le taux de prolactine dans les normes. Néanmoins, cet état d'équilibre n'est pas atteint avec toutes les molécules atypiques antagonistes sérotonine-dopamine dont certains développent l'hyperprolactinémie comme effet secondaire⁵.

2.1.1.4. La voie mésolimbique

Dans cette voie, l'inhibition des récepteurs 5HT_{2A} est faible et n'est pas capable de renverser l'effet des molécules atypiques sur les récepteurs D₂, ni d'atténuer leur action sur les symptômes positifs des psychoses⁵.

2.2.2. Effets des antipsychotiques atypiques sur les différents récepteurs

En plus de l'antagonisme des récepteurs D2 et 5HT2A, certains produits de cette classe interagissent avec une multitude de sous-types de récepteurs de la dopamine et de la sérotonine, en particulier le 5HT1A, 5HT1D, 5HT2C, 5HT3, 5HT6, 5HT7, D1, D3 et le D4, ainsi qu'avec autre système de neurotransmission, comme le blocage des récepteurs à l'acétylcholine (muscariniques), à l'histamine, à l'adrénaline ($\alpha 1$ et $\alpha 2$) et à la noradrénaline ^{5,15}.

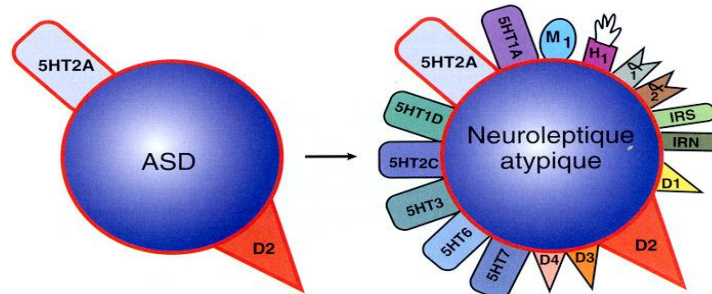


Figure 21: Différentes propriétés pharmacologiques des neuroleptiques ⁵

D'après les grandes études cliniques, chaque antipsychotique atypique est différent d'un autre en termes de propriétés cliniques positives ou négatives. En outre chaque patient peut répondre différemment ⁵.

Tableau IX : Affinités (K_i , nM) des agents antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux ¹⁵

Composés	D1	D2	D3	D4	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	$\alpha 1$	M	H1
Haloperidol		1,4	21	11	25	>5000	19		
Clozapine	53	150	360	40	3,3	13	23	0,98	17
Rispéridone	21	3,3	13	16	0,16	63	2,3	5000	8,8
Olanzapine	10	17	54	28	1,9	7,1	60	2,1	5,6
Sertondole	12	7,4	8,2	21	0,85	1,3	1,8	260	440
Quétiapine	390	310	650	1600	120	3820	58	56	21
Amisulpiride	>50	2,8	3,2	>50	>50	>50	>50	>50	>50
Ziprasidone	9,5	2,8			0,25		1,9	>10000	510

L'affinité est d'autant plus forte que la valeur du K_i est faible. M : muscariniques ; H : histaminiques; K_i constante d'inhibition.

IV. Pharmacocinétique

La résorption gastro-intestinale des neuroleptiques est extrêmement variable d'un individu à l'autre. En outre, les neuroleptiques subissent un effet de premier passage hépatique important et très variable lorsqu'ils sont administrés par voie orale, diminuant ainsi la quantité de neuroleptique disponible. Leur volume de distribution est élevé du fait de leur importante lipophilie¹⁵.

1. Absorption

-Voie intramusculaire

Les formes injectables (intramusculaires) sont adaptées aux interventions urgentes car elles se caractérisent par un pic précoce, une vitesse de résorption rapide et une biodisponibilité supérieure à 90 %, alors que leur concentration plasmatique maximale est atteinte en 20 à 30 minutes (sauf la loxapine dont le pic n'est atteint qu'après 2 h)^{14,15};

-Voie orale

Les formes orales entraînent une résorption intestinale dont l'importance est proportionnelle à la liposolubilité de la substance considérée et ont un pic généralement plus tardif et moins élevé^{14,15}.

Selon les classes d'antipsychotique la biodisponibilité et le pic plasmatique sont différents¹⁴.

1. 1. Antipsychotiques de première génération

1.1.1. Les phénothiazines : sont absorbées rapidement du fait de leur liposolubilité, le pic plasmatique étant atteint en moyenne en 2 à 3 heures. Leur biodisponibilité est inférieure à 60-70 % et, de plus, éminemment variable d'un sujet à l'autre, du fait d'un effet de premier passage hépatique. De ce fait, les posologies utilisées doivent être adaptées à chaque patient. De plus, certains aliments comme les jus de fruits, le café, le thé et le lait peuvent entraîner la formation d'un précipité insoluble en milieu acide avec les phénothiazines diminuant leur absorption¹⁵.

1.1.2. Les butyrophénones : Elles sont lipophiles, soumises à un effet de premier passage hépatique important. Leur biodisponibilité est supérieure à 50 % et leur pic plasmatique est atteint après quelques heures (moins de 1 h par voie intramusculaire)¹⁵.

1.1.3. Les thioxanthènes : ont une biodisponibilité d'environ 50 %. Cette valeur s'explique non par un effet de premier passage, qui est faible pour ces composés, mais par une faible absorption parentérale. Le pic plasmatique est atteint en quelques heures¹⁵.

1.1.4. Les benzamides : ont une biodisponibilité variable d'un composé à l'autre (entre 20 et 80 %) et un pic plasmatique compris entre 1 et 4 heures, Les repas riches en sucres peuvent réduire leur biodisponibilité ^{15,17}.

1.2. Antipsychotiques de deuxième génération

1.2.1. Les dibenzodiazépines et dérivés : subissent un fort effet de premier passage hépatique, de ce fait, la biodisponibilité est d'environ 50 à 60%.

1.2.2. Les benzisoxazoles : sont absorbés en 1 à 2h mais leur biodisponibilité ne dépasse pas 66 à 82% en raison d'un effet de premier passage hépatique ^{14,17}.

2. Distribution ¹⁷

-Le degré de liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, est très variable selon les molécules mais en général très élevé (90% pour l'haldopéridol, 90 à 99% pour la chlorpromazine).

-Les antipsychotiques traversent la barrière fœto-placentaire et se trouvent dans le lait maternel à des taux supérieurs à ceux du plasma.

-Les antipsychotiques ont une forte affinité pour le tissu adipeux, ils peuvent être stockés dans ces tissus lors d'administrations chroniques et être relargués progressivement. Aussi, leur affinité importante pour les récepteurs D2 leur confère une longue durée d'action.

3-Métabolisme

Principalement hépatique. Le métabolisme des neuroleptiques varie quantitativement, et qualitativement selon l'individu, l'âge et le contexte de l'administration (associations thérapeutiques, pathologies intercurrentes...) ³².

Les neuroleptiques sont des molécules basiques, liposolubles, ne pouvant donc être éliminées telles quelles dans l'urine. Leur métabolisme livre des produits hydrosolubles non liées aux protéines plasmatiques, pouvant être rapidement éliminés par le rein ³².

La plupart des neuroleptiques sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450. Les isoenzymes 1A2, 3A4 et surtout 2D6 sont plus particulièrement impliqués dans le métabolisme des neuroleptiques. Pour le CYP450-2D6 il existe 5 à 10 % de Caucasiens métaboliseurs lents et quelques sujets déficients en cette enzyme. L'activité des cytochromes dépend également du sexe et de l'alimentation. Ces facteurs sont responsables de l'existence d'une variabilité interindividuelle du métabolisme des neuroleptiques entraînant une variabilité des effets thérapeutiques, des effets indésirables et des

interactions médicamenteuses. Parmi les facteurs alimentaires exerçant une action sur le métabolisme des neuroleptiques, on retiendra l'effet inhibiteur du jus de pamplemousse sur deux isoenzymes (1A2 et 3A4) responsable d'une augmentation des taux de clozapine, de quétiapine, d'olanzapine, et de ziprasidone. Le tabac induit l'activité du cytochrome P450-1A2, entraînant une dégradation plus importante de l'olanzapine et de la clozapine, qui sont métabolisées par cette isoenzyme. Il est donc nécessaire d'employer des doses plus importantes de ces médicaments chez les fumeurs ¹⁵.

L'halopéridol, le sertindole et l'aripiprazole sont également métabolisés par l'isoenzyme 3A4. Le CYP4503A4 est inhibé par des antidépresseurs (paroxétine, fluvoxamine et sertraline), par la carbamazépine et certains macrolides et, au contraire, peut être induit par le phénobarbital, la phénytoïne et les antiarythmique ¹⁵.

Les métabolites des phénothiazines sont actifs, quoique de façon inférieure aux molécules mères. Le métabolite principal de l'halopéridol est l'hydroxyhalopéridol, dont les effets cliniques sont inférieurs à ceux de la molécule initiale. Les métabolites des thioxanthènes sont peu actifs. Les benzamides sont peu métabolisées (leurs métabolites étant inactifs) et principalement éliminées par voie urinaire ¹⁵.

Les métabolites des dibenzodiazépines ont une incidence thérapeutique faible ¹⁵.

Le métabolite de la rispéridone est la 9-OH-rispéridone qui possède des propriétés pharmacologiques proches de celles de la rispéridone ¹⁵.

Les métabolites du sertindole sont inactifs ¹⁵.

4-Élimination et demi vie

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 ^{5,17}.

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 ^{5,17}.

Les troubles fonctionnels rénaux ne retardent pas en général l'élimination des neuroleptiques car ceux-ci apparaissent en quantité minime dans l'urine ^{5,17}.

Concernant les demi-vies, elles varient considérablement selon les produits. Les antipsychotiques, dont la demi-vie est longue, autorisent des prises uniques (zuclopenthixol, halopéridol, pimozide, rispéridone et olanzapine) ^{5,17} (voir annexe 1).

A titre d'exemple des métabolites de la chlorpromazine ont été retrouvés dans les urines 2 ans après l'interruption du traitement ¹⁵.

5. Les neuroleptiques à action prolongée (NAP)

En 1975, Ey écrivait : « C'est tout naturellement l'introduction des neuroleptiques d'action prolongée (NAP) qui a rendu à la cause de la thérapeutique extrahospitalière ou ambulatoire les plus grands services. Nul doute que la possibilité d'entretenir la continuité de la thérapeutique par des injections intermittentes mais régulières du traitement a multiplié considérablement les indications de la cure neuroleptique extrahospitalière ou ambulatoire.»¹⁷

Dans le but d'améliorer la compliance au traitement, l'invention des NAP sera une révolution dans le traitement ambulatoire des patients. Ils facilitent la prévention de la survenue des rechutes délirantes au cours de l'évolution des psychoses schizophréniques. Du fait de leurs demi-vies importantes, leur administration sera au minimum hebdomadaire selon les produits (Voir annexe 2).

Les neuroleptiques d'action prolongée sont distingués en deux groupes :

- Substances qui peuvent être administrées à de grands intervalles du fait de leurs caractéristiques pharmacocinétiques (ex : Penfluridol) ¹⁷.
- Substances administrées sous la forme d'un pro-médicament qui va libérer progressivement la molécule active après injection. Le groupe hydroxyle est estérifié par un acide gras : décanoate, enanthate ou palmitate. Le produit est injecté par voie intramusculaire dans une solution huileuse ¹⁷.

L'intérêt des formes à action prolongée peut être résumé en trois points ³³:

- L'observance et le suivi sont facilités ;
- Il existe une meilleure corrélation entre la dose administrée et la concentration plasmatique ;
- Il existerait un impact positif sur le risque de rechute et la durée d'hospitalisation.

V. Effets thérapeutiques et indications

1-Effets thérapeutiques

Les effets thérapeutiques des antipsychotiques ont été définis dès leur premières années d'utilisation. Ils ne peuvent se réduire à une action univoque, ces médicaments agissant au contraire sur plusieurs fonctions distinctes. Par ailleurs, tous les antipsychotiques n'ont pas une action équivalente et un même médicament peut, en outre, exercer des effets différents en fonction de la posologie employée ³⁴.

1.1-Effet sédatif initial

La sédation est l'un des tout premiers effets connus et exploités des neuroleptiques. Elle a modifié la prise en charge des états d'excitation ou d'agitation psychomotrice de toute origine, qu'il s'agisse d'une agitation délirante, d'un état maniaque, confusionnel ou d'autre trouble psychiatrique ou organique nécessitant une sédation rapide. Cette sédation peut être obtenue avec pratiquement tout neuroleptique mais avec des posologies et à des vitesses variables selon le produit ¹. Cet effet survient dans l'heure qui suit la prise ⁵.

1.2-Effet antipsychotique

Cet effet encore appelé incisif, réducteur ou anti productif consiste ; en une diminution progressive, en quelques jours à plusieurs semaines de traitement, d'une symptomatologie de type délirants et ou hallucinatoires ¹.

1.3-Effet anti déficitaire

La réduction de l'activité délirante facilite la réouverture du sujet vers la vie sociale, mais il existe aussi un effet propre des neuroleptiques sur les symptômes dits négatifs de la schizophrénie tels que : le retrait social et affectif, l'apragmatisme. Cet effet a été qualifié de désinhibiteur psychostimulant ou encore anti autistique, mais le terme anti déficitaire a l'avantage d'être descriptif et donc plus neutre au regard des diverses conceptions de la maladie ¹.

2-Les indications

2.1- En psychiatrie ^{35, 36}

- États psychotiques aigüe délirants ou confusionnels ;
- Psychoses chroniques ;
- États d'excitation psychomotrice notamment la manie ;
- États d'agitation ;
- Formes graves de névroses obsessionnelles ;
- Certains états anxieux majeurs, certaines pathologies hypochondriaques ;

- Syndromes déficitaires liés au sevrage chez les toxicomanes ;
- Manifestations psychosomatiques.

2.2-En médecine générale ^{35,36}

- Nausées et vomissements rebelles notamment dus aux anticancéreux ;
- Algies intenses et rebelles, névralgie faciale ;
- Mouvements anormaux de type choréique ;
- Chirurgie, préparation à l'anesthésie et prévention des états de choc (chlopromazine);
- Dans les insomnies rebelles : antipsychotiques sédatifs à faible dose.

VI. L'intérêt d'associer des médicaments psychotropes aux antipsychotiques

1. L'association des antipsychotiques entre eux

L'antipsychotique prescrit en monothérapie qu'il soit classique ou atypique améliore 30-40% des symptômes positifs au bout d'un à deux mois de traitement. Toutefois, si l'effet thérapeutique n'est pas obtenu, la plupart des cliniciens optent pour un autre antipsychotique atypique en diminuant progressivement la dose du premier. Néanmoins, le maintien des deux produits à long terme n'est pas justifié selon l'american psychiatric association et the Royal College of Psychiatrists ^{5,6}.

Cependant, en pratique Ganguly et autres (2004) ont trouvé la prédominance de polythérapie à court terme 40% par rapport à la polythérapie à long terme environ 25% ⁶.

La polythérapie antipsychotique est justifiée afin de maîtriser l'agitation en phase aiguë, la sévérité de la maladie, sa persistance, son aspect réfractaire, le besoin de réaliser un contrôle rapide de la désorganisation du malade, la nécessité de potentialiser l'effet d'un premier médicament déjà utilisé à dose maximale, l'intention du clinicien d'éviter de prescrire des doses élevées d'un seul AP ⁵.

2. L'association des antipsychotiques avec d'autres psychotropes

Les personnes dont l'état de santé psychique nécessite un traitement antipsychotique peuvent aussi avoir besoin d'autres médicaments psychotropes, pour traiter d'autres symptômes accompagnant les troubles psychotiques :

- ✓ Les antidépresseurs : quand les symptômes dépressifs persistent. cette co-prescription est justifiée dans deux cas selon Afssaps octobre 2006 ³⁷ :
- les épisodes dépressifs majeurs avec caractéristiques psychotiques ;

• les formes sévères de dépression, même en l'absence de caractéristiques psychotiques, lorsque l'anxiété est invalidante et le risque suicidaire élevé. Il est alors recommandé de prescrire des doses modérées d'antipsychotiques sédatifs. Cette co-prescription doit être interrompue dès que les symptômes dépressifs se sont suffisamment améliorés ³⁷.

✓ Les régulateurs de l'humeur pour leur action régulatrice dans les troubles bipolaires ³⁸.

✓ Les anxiolytiques pour gérer à la fois l'anxiété et l'agitation dans la phase aiguë ^{37,38}.

✓ Les hypnotiques pour régulariser le sommeil pendant les périodes de crise ^{37,38}.

✓ Les médicaments correcteurs pour traiter les effets neurologiques (raideur, tremblements, contractures) ou d'autres effets neurovégétatifs (hypotension) ^{37,38}.

La décision de prescrire ces médicaments dépend de la sévérité de ces symptômes et de la gêne pour le patient, après avoir considéré d'autres possibilités, comme modifier la posologie ou changer de molécule. Dans tous les cas une surveillance et une évaluation régulières sont essentielles ³⁸.

VII. Effets indésirables

1. Les antipsychotiques typiques

1.1. Effets indésirables psychiques ^{5,21,39}

- Sédation ;
- Indifférence affective et état dépressif ;
- Réactivation anxieuse ;
- Plus rarement, syndrome confusionnel.

1.2. Effets indésirables neurologiques : effets extrapyramidaux ⁴⁰

1.2.1. Les incidents précoces

-Les dystonies aiguës =dyskinésies aiguës ^{16,35} : Surviennent dans les 36 premières heures, elles sont plus fréquentes chez les hommes jeunes. Les phénothiazines pipérazinées et les butyrophénones sont souvent incriminées.

-Syndrome pseudo parkinsonien : « parkinsonisme » : Se caractérisent par une akinésie, un tremblement de repos et d'action, une hypertonie musculaire, une perte de mouvements automatiques, balancement des bras à la marche ¹.

La prévalence est de 10% avec les phénothiazines aliphatiques et de 30% avec l'halopéridol ¹⁷.

-Akathisie : C'est l'incapacité à maintenir, même brièvement, une position stable ^{1,35}.

1.2.2. Les incidents tardifs

-Les dyskinésies tardives : Un ensemble de mouvements anormaux de la face et de la bouche qui n'apparaissent que plusieurs mois après le début ou l'interruption du traitement. Elles se présentent le plus souvent sous la forme de mouvements des lèvres, de mâchonnement et de protrusion de la langue répétitifs et incontrôlables ainsi que, plus rarement, de gesticulations choréiques des membres et du tronc ⁴¹.

-Syndrome du lapin (rabbit syndrom) : Caractérisé par un tremblement fin et rapide de la région labiale et péri-orale. Ce syndrome peut répondre au traitement antiparkinsonien ¹⁷.

-L'épilepsie :Des ondes lentes sur le tracée EEG ³⁵. Tous les antipsychotiques peuvent déclencher des crises d'épilepsie chez les individus à risque. Le médicament le moins concerné est l'halopéridol, et le plus potentialisateur est la clozapine ¹⁷.

1.3. Effets neurovégétatifs

- Hypotension artérielle : avec renforcement orthostatique ¹⁷.
- Effets anticholinergiques ^{16,35}.
- Bouche sèche par diminution des sécrétions salivaires provoquant des troubles de la déglutition principalement
- Mydriase et paralysie de l'accommodation par blocage du sphincter lisse, entraînant photophobie et augmentation de la pression oculaire.
- Au niveau des fibres lisses de la vessie, inhibition de la contraction du détrusor ce qui pourra être la cause d'un trouble de la vidange vésicale voire d'une rétention urinaire.
- Inhibition des sécrétions et du péristaltisme intestinal, ce qui pourra être la cause d'une constipation.
- Suppression du tonus cardio-modérateur parasympathique, ce qui engendre une libération du tonus cardio-accélérateur sympathique et donc une tachycardie.
- Réduction de la sudation avec perturbation des mécanismes thermorégulateurs.

1.4. Effets neuroendocriniens

- Hyperprolactinémie : Cet effet dépend de la posologie, de la durée du traitement et du type d'antipsychotique ⁴¹.
- Troubles sexuels : Il y a eu une certaine discrétion concernant les effets indésirables sexuels des antipsychotiques. Les quelques études qui ont été entreprises jusqu'à récemment montrent que ces effets peuvent affecter plus de 50 % des individus, L'effet le plus communément rapporté chez les hommes est l'incapacité à maintenir une érection, ou alors un retard ou une impossibilité d'éjaculer. Chez les femmes, une modification de la qualité des orgasmes ou de l'anorgasmie est aussi présente ¹⁷.
- Effets thyroïdiens : La TRH est un polypeptide hypothalamique qui stimule la sécrétion de prolactine ainsi que la sécrétion de TSH. Un taux élevé de TSH agira sur la thyroïde en inhibant la libération des hormones thyroïdiennes T3 et T4 ⁴².

1.5. Autres

- Effets cardiaques : L'effet le mieux connu est l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ⁴¹. Un ECG devra être réalisé avant l'instauration du traitement, puis surveillé régulièrement. Le QT corrigé sera calculé pour prendre en compte le rythme cardiaque et évaluer le risque de torsade de pointe ⁴¹.

-Syndrome malin des neuroleptiques (SNM) : apparaît habituellement rapidement après l'instauration d'un traitement par neuroleptique. Les formes sévères de ce syndrome sont rares et des formes légères peuvent disparaître spontanément. La sévérité est le plus souvent liée à la prise de hautes doses d'antipsychotiques associés à d'autres médicaments auxquels se surajoute un discret syndrome infectieux ou tout autre problème physique ⁴¹.

Tableau X : Critères du syndrome malin des neuroleptiques ¹

3 critères majeurs	6 critères mineurs
o fièvre > 40° C	o tachycardie
o rigidité	o anomalies tensionnelles
o ↑ des CPK	o tachypnée
	o altération de la conscience
	o sueurs profuses
	o hyperleucocytose

Diagnostic hautement probable si présence de ¹.

- Trois critères majeurs.
- Ou deux critères majeurs **et** quatre critères mineurs.

-Problèmes cutanées et oculaires : Sont dominés par le risque de photosensibilisation parfois sérieux, des dépôts pigmentaires cristalliniens cornés et rétiens ont été également rapporté justifiant un examen ophtalmologique régulier en zones exposées. Ils sont retrouvés particulièrement lors des traitements par phénothiazines ^{1,35}.

-Effets hématologiques :

Des effets hématologiques, comme une discrète leucopénie avec lymphocytose relative, restent fréquents et ne nécessite pas l'interruption du traitement. Des cas d'agranulocytose gravissime ont été rapportés mais ils restent exceptionnels apparaît en général entre le 10^{ème} et 90^{ème} jour de traitement ¹.

-Effets hépatiques : Les antipsychotiques peuvent entraîner :

- Une élévation des transaminases, une rétention biliaire, voire une cytololyse hépatique ¹⁷.
- Mécanisme immuno-allergiques et cytotoxiques, la chlorpromazine est la plus impliquée ³⁵.

2. Les antipsychotiques atypiques

Les antipsychotiques de 2^e génération possèdent des effets indésirables similaires aux antipsychotiques de 1^{ère} génération par leurs actions sur les récepteurs D2, H1, M1 et α associé à des effets secondaires métaboliques dus à leur action variée sur de nombreux récepteurs¹⁷.

Des manifestations particulières à certains de ces médicaments ont été notées¹⁷ :

- Céphalées : avec l’aripiprazole et la quétiapine, rare avec l’olanzapine et rispéridone ;
- Une augmentation du risque d’accidents vasculaires cérébraux (AVC) lors de l’utilisation prolongée de la rispéridone et de l’olanzapine chez des sujets âgés ;
- Les risques cardiométaboliques ;
- Une augmentation de l’appétit suivi d’une prise de poids ;
- Des dyslipidémies ;
- Une résistance à l’insuline et une acidocétose diabétique.

Tableau XI: Fréquences relatives des principaux effets indésirables des neuroleptiques⁴³

	Dyskinésies aiguës	Syndrome parkinsonien	Akathisie	Dyskinésies tardives	Épilepsie	Prise de poids	Dyslipidémies	Hyperglycémie	hyperprolactinémie	Effets anticholinergiques
Amisulpride	+	+	+	/	+	++	0	+	+++	0
Aripiprazole	0	0	+++	/	/	0	0	/	+	0
Chlorpromazine	+	++	++	++	++	+	++	+	+	+++
Clazapine	0	0	0	+	+++	+++	+++	+++	0	+++
Haloperidol	+++	+++	++	+++	+	+	0	+	++	0
Olanzapine	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+	++
Quétiapine	0	0	/	/	+	++	+	++	0	0
Rispéridone	+	+	++	+	+	+	0	+	++	0
Sertindole	0	0	/	/	/	+	0	/	0	0
Ziprasidone	0	+	/	+	/	0	0	/	+	0

VIII. Les contre-indications

Les contres indications sont peu nombreuses et sont le plus souvent relatives nécessitant une prudence médicale.

1.Absolues³⁹

- Hypersensibilité connue aux neuroleptiques ;
- Le neuroleptique causal et d'action prolongée dans le syndrome malin des neuroleptiques.

2.Relatives^{35,39}

- Maladies neurologiques évolutives ; sclérose en plaque et la maladie de parkinson ;
- Existence d'un glaucome à l'angle fermé ;
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urètro prostatiques ;
- Porphyrisme phéochromocytome pour le sulpiride ;
- Grossesse sauf chlorpromazine en cas de nécessité ;
- Antécédent récent de syndrome malin ;
- Comas barbituriques et alcooliques ;
- Traitement par la lévo-dopa ;
- Insuffisance rénale, hépatique, et cardiaque ;
- Les personnes âgées et les enfants moins de 6 ans ;

IX. Interaction médicamenteuse

Il existe peu d'interaction spécifique aux neuroleptiques le moindre doute concernant une Co prescription justifie toute fois la recherche d'informations précises par produit ³².

Tableau XII: Principales interactions des neuroleptiques ⁴⁴

Association	Effets	Conduite à tenir
Alcool, opiacé, anxiolytiques hypnotiques, et tous dépresseurs du SNC	-Potentialisation de la sédation	-Abstinence
-Lait, café, thé, jus de fruits	-Modification du pH gastrique avec précipitation des phénothiazines	-Laisser un intervalle de 2h entre l'ingestion des produits et la prise des neuroleptiques.
-Anti- acides oraux, charbon, produits laitiers, (phénothiazines, butyrophénones)	-Inhibition de la résorption par alcalinisation du bol alimentaire	-Administration à distance
-Anticholinergiques, antispasmodique, antiparkinsoniens, antihistaminiques	-Potentialisation des effets latéraux anticholinergique -Diminution de la résorption	-Éviter l'association aux neuroleptiques a effets anticholinergiques marqués.
-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, barbiturique, rifampicine ...etc)	-Induction enzymatique avec diminution des taux de neuroleptiques du fait d'un catabolisme accélère	-Adapter la posologie
-Inhibiteur enzymatique (cimétidine, paracétamol isoniazide, contraceptifs oraux)	-Inhibition enzymatique avec augmentation des taux sériques de neuroleptiques	-Adapter la posologie

-Antihypertenseurs surtout avec phénothiazines	-Risque d hypotension	-Surveillance
-MAO surtout avec phénothiazines	-Risque d hypotension	-Contre-indication
-Levo dopa	-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	-Éviter d'associer les produits
-Médicaments leucopénies	-Potentialisation des effets hématotoxiques	

X. Précautions d'emplois et conseils pratiques ³⁵

- Éviter l'exposition prolongée au soleil, photosensibilité : appliquer une crème de protection solaire sur les régions non couvertes ;
- Maintenir une activité physique régulière et une alimentation riche en fibres ;
- Suspendre le traitement en cas de fièvre inexplicée, possibilité de syndrome malin ;
- Éviter toute prise d'alcool ; majoration des effets sédatifs ;
- Informer le patient des effets secondaires possibles en particulier du risque de somnolence surtout si conducteur ;
- Connaître les interactions médicamenteuses.

CHAPITRE II :
ELECTROPHYSIOLOGIE
CARDIAQUE

ELECTROPHYSIOLOGIE CARDIAQUE

Le cœur est un organe dit essentiel car le corps ne peut pas fonctionner en son absence. C'est un muscle qui a pour fonction de faire circuler le sang dans l'organisme en agissant comme une pompe par des contractions rythmiques. Il est capable de faire circuler 4 à 5 litres de sang par minute, depuis la naissance jusqu'à la mort. Chaque jour, le cœur doit battre en moyenne 100.000 fois, et pomper 8.000 litres de sang, soit 2 milliards de battements en moyenne dans une vie ⁴⁵.

I. Rappel Anatomique

Le cœur est un petit organe de 10 cm de long, il pèse environ 250 à 300g .il a grossièrement la forme d'un cône dont la base est orientée vers la clavicule droite et l'apex est dirigé vers la hanche gauche. Le cœur est localisé dans la région centrale de la cavité thoracique nommée médiastin ; il s'étend de la 2^e côte au 5^e espace intercostal ^{46,47}.

1. Anatomie externe

La paroi du cœur se compose de trois couches tissulaires de la couche interne à l'externe :

1.1. L'endocarde

Constituant la tunique interne de la paroi cardiaque, il est formé d'un endothélium. Il tapisse la face interne des cavités cardiaques et des valves cardiaques. Ce tissu endothélial forme un revêtement lisse ⁴⁵.

1.2. Le myocarde

Constituant la tunique moyenne de la paroi cardiaque, il est formé de tissu musculaire spécifique dont les cellules s'organisent en « rubans » nommés les travées myocardiques ⁴⁵.

1.3. Le péricarde ⁴⁶

Le péricarde est l'enveloppe extérieure du cœur. Il est constitué de deux parties : une partie externe, le péricarde fibreux, et une partie interne, le péricarde séreux.

- Le péricarde fibreux : c'est un véritable sac fibreux qui enveloppe complètement le cœur. Il est constitué de tissu conjonctif dense. Il est rattaché aux organes de voisinage par de nombreux ligaments et, de ce fait, constitue surtout un moyen de fixation du cœur.

- Le péricarde séreux : c'est une enveloppe séreuse constituée par deux feuillets distincts : un feuillet viscéral, appliqué directement contre le myocarde, et un feuillet pariétal appliqué contre la face profonde du péricarde fibreux. Entre ces deux feuillets se trouve délimitée une cavité, la cavité péricardique, espace de glissement permettant les mouvements du cœur.

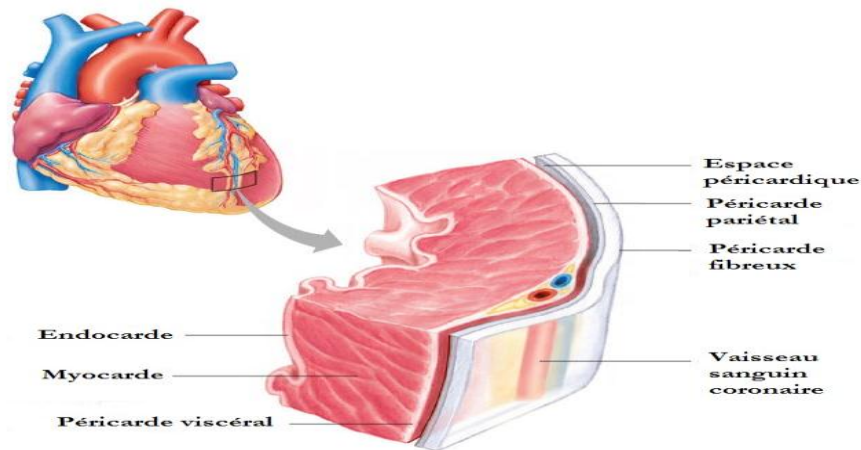


Figure 22 : Anatomie externe du cœur⁴⁶

2. Anatomie interne

Le cœur est un organe creux contenant du sang. Il est pourvu de quatre cavités séparées par des structures appelées valves, aisément observables lorsqu'on réalise une coupe frontale de cet organe⁴⁸.

2.1-Les cavités cardiaques

Elles font référence aux deux oreillettes situées dans la partie supérieure et aux deux ventricules localisés dans la partie inférieure du cœur^{45,48,49}.

- Les oreillettes ou atriums :

Elles correspondent à de petites cavités, à paroi mince, dotées chacune d'un prolongement aplati et plissé appelé auricule (permettant d'accroître le volume de chaque oreillette). Chaque oreillette est en relation avec des vaisseaux sanguins dits afférents (des veines) et donc elles constituent le point d'arrivée du sang en provenance de la circulation pulmonaire ou systémique^{45,48,49}.

- Les ventricules :

Grandes cavités à paroi épaisse, ils sont en relation avec des vaisseaux sanguins dits efférents (des artères) et constituent donc le point de départ du sang vers la circulation pulmonaire ou systémique^{45,48,49}.

- Les septums ou cloisons :

Les deux oreillettes sont séparées l'une de l'autre par un septum inter auriculaire, tandis que les deux ventricules sont séparés par un septum inter ventriculaire^{45,48,49}.

2.2. Les valves cardiaques

Jouent le rôle de clapet s'ouvrant ou se fermant au cours de l'activité cardiaque^{45,48,49}.

- Les valves auriculo ventriculaires :

Localisées entre une oreillette et son ventricule (valve tricuspide dans le cœur droit et valve mitrale dans le cœur gauche), elles ont la forme d'un entonnoir qui s'enfonce dans les ventricules ^{45,48,49}.

- Les valves sigmoïdes :

Localisées entre un ventricule et son vaisseau efférent : valve aortique et valve pulmonaire, chacune est formée de trois valvules ^{45,48}.

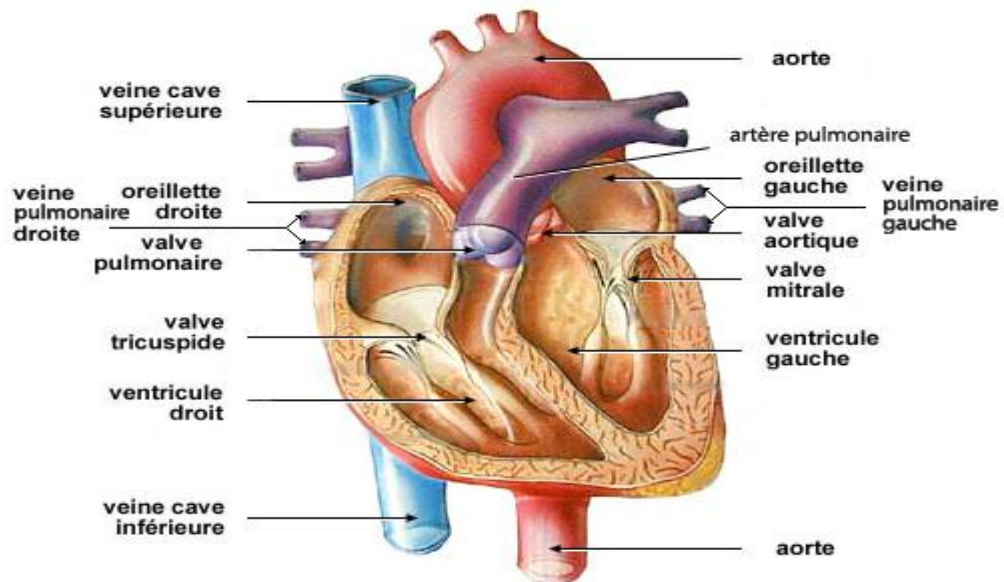


Figure 23 : Anatomie interne du cœur ⁴⁶

II. Physiologie cardiaque

1. Activité électrique du cœur

La contraction du myocarde, un phénomène mécanique et cause de l'éjection du sang, est déclenchée par le potentiel d'action, un phénomène électrique, qui gagne la membrane de toutes les cellules du muscle cardiaque⁵⁰.

Cette activité est définie par : l'automatisme, le potentiel d'action, le système conducteur et le tissu nodal.

1.1. L'automatisme cardiaque^{51,52}

Les battements rythmiques du cœur sont dus aux potentiels d'action auxquels il donne spontanément naissance, une propriété appelée automatisme cardiaque.

D'un point de vue fonctionnel, il existe deux types de cellules cardiaques :

- Cellules contractiles : (80%) font le travail mécanique de la pompe cardiaque.
- Cellules auto-rythmiques : sont en petit nombre mais extrêmement importantes. Elles ont un potentiel de *pacemaker* du fait que leurs membranes se dépolarisent lentement entre les PA jusqu'à ce que le seuil soit atteint et qu'elles donnent naissance à un nouveau PA sans qu'il y ait de stimulus nerveux⁵¹.

Un réseau de ces cellules formant le tissu nodal, génère et assure la conduction rapide de la dépolarisation à l'ensemble des cellules contractiles^{51,53}.

1.2. Le potentiel d'action

Le muscle cardiaque, comme le muscle squelettique et les neurones, est un tissu excitable ayant la capacité de générer un potentiel d'action. Chacun des deux types de myocytes cardiaques a un potentiel d'action distinct. Le Ca^{++} joue un rôle important dans le PA des deux types, à la différence du muscle squelettique et des neurones⁵³.

✓ Les myocytes autorythmiques : présentent un potentiel de repos, instable appelé potentiel pacemaker. Ces cellules sont caractérisées par des canaux excitables différentes de ceux des autres cellules « les canaux I_f » qui ont un comportement semblable à celui des canaux cationiques non spécifiques, quand ces canaux s'ouvrent le Na^+ extracellulaire entre et le K^+ intracellulaire sort de la cellule. La membrane cellulaire se dépolarise, ce qui entraîne la fermeture des canaux I_f et l'ouverture des canaux Ca^{++} ⁵⁴. Un courant entrant de Ca^{++} amenant progressivement le potentiel de membrane jusqu'au seuil d'ouverture des canaux Ca^{++} voltage-dépendants. Les ions Ca^{++} pénètrent alors dans la cellule provoquant le potentiel d'action.⁵⁰ Au pic du potentiel du PA, les canaux Ca^{++} se ferment et des canaux K^+ lents sont déjà ouverts. La repolarisation est due à la sortie de K^+ ⁵⁵.

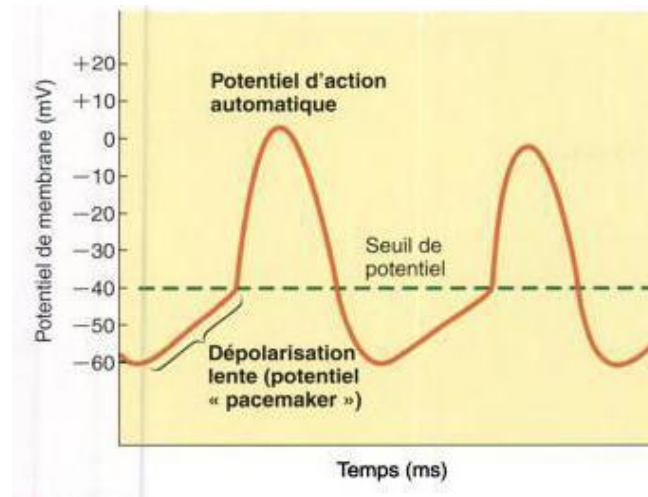


Figure 24 : Activité pacemaker d'une cellule automatique⁵¹

✓ Les myocytes contractiles : présentent un potentiel de repos stable. Ils se dépolarisent sous l'action imposée d'une dépolarisation provenant d'un myocyte autorythmique ou d'un myocyte contractile voisin⁵⁰.

Suite à la stimulation de cette cellule, différentes phases vont succéder et dont l'aboutissement est d'engendrer sa contraction :

Phase 0 : dépolarisation ; les canaux Na^+ voltage-dépendants s'ouvrent ce qui entraîne l'entrée rapide de Na^+ dans la cellule et la dépolarisation. Le potentiel de la membrane atteint environ +20mV avant que les canaux se ferment^{53,54}.

Phase 1 : début de la repolarisation ; une fois les canaux sodiques fermés, la cellule commence à se repolariser grâce à la sortie de K^+ par les canaux K^+ ouverts^{53,54}.

Phase 2 : plateau ; la phase initiale de la repolarisation est très brève ; elle est suivie par le plateau qui est dû à deux événements : la diminution de la perméabilité au K^+ et l'augmentation de la perméabilité au Ca^{++} . des canaux Ca^{++} voltage-dépendants sont activés par la dépolarisation et s'ouvrent lentement durant les phases 0 et 1. Quand leur ouverture s'achève, du Ca^{++} entre dans la cellule. Simultanément les canaux K^+ se ferment. C'est la combinaison entre l'entrée de Ca^{++} et la moindre sortie de K^+ qui est à l'origine du plateau^{53,54}.

Phase 3 : repolarisation rapide ; La fin du plateau est contemporaine de la fermeture des canaux Ca^{++} et de la recrudescence de la perméabilité au k^+ . Ces canaux potassiques sont activés par la dépolarisation mais leur ouverture est lente. Une fois que ces canaux tardifs se sont ouverts, il y a sortie rapide des k^+ et la cellule revient au potentiel de repos (phase 4)^{53,54}.

Phase 4 : potentiel de repos ; le potentiel membranaire est stable à environ -90mV ⁵⁴.

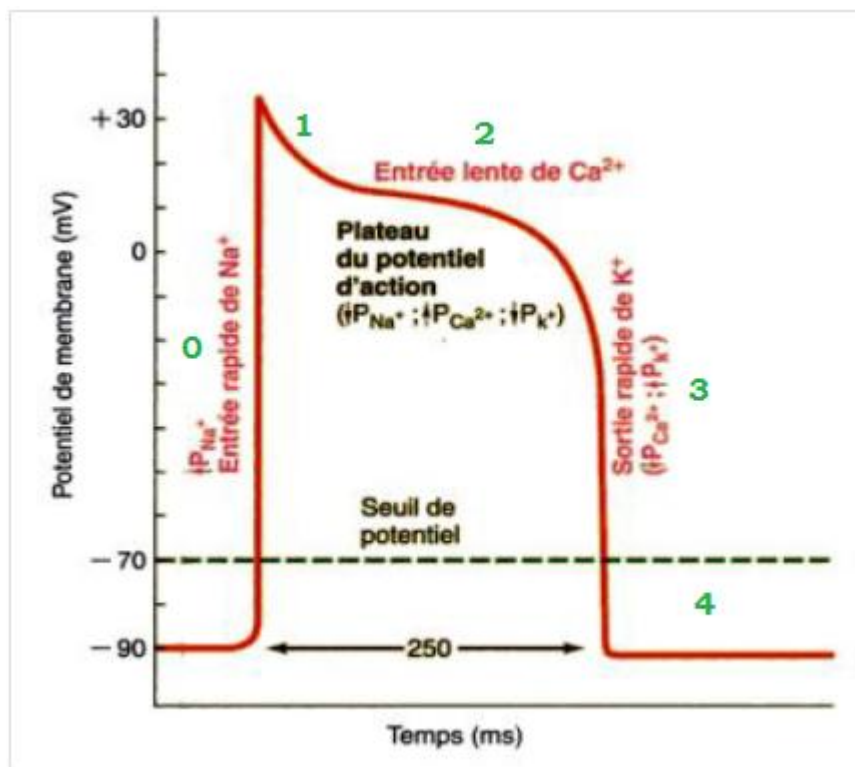


Figure 25: Potentiel d'action d'une cardiomyocyte contractile ⁵¹

1.3. Système conducteur : tissu nodal

Expérimentalement, si on sectionne les différents nerfs parvenant au muscle cardiaque, on s'attend à ce qu'il ne se contracte plus; or il continue à battre à un rythme très soutenu. En conséquence, le cœur possède, en son sein, un centre nerveux appelé système nerveux intrinsèque ou tissu nodal qui conditionne l'automatisme ⁴⁹.

Nœud sinusal : La structure la plus importante pour la formation de l'excitation, Il se trouve dans la paroi de l'atrium droit, à proximité immédiate de l'abouchement de la veine cave supérieure. Il détermine la fréquence cardiaque et est considéré pour cette raison comme le *stimulateur* ou le *pacemaker* cardiaque ^{45,51,56}.

Partant du nœud sinusal, l'excitation parvient, à travers une musculature normale de l'atrium, à un autre centre pacemaker le nœud atrio-ventriculaire.

Nœud atrio-ventriculaire : Il est situé au niveau du plancher de l'atrium droit à proximité du septum interatrial. Il se trouve donc près de la frontière entre atrium et ventricle. Il transmet l'excitation au faisceau de His ^{45,51,56}.

Faisceau de His ou faisceau atrioventriculaire est très court et chemine le long du plancher de l'atrium en direction du septum interventriculaire. A ce niveau, il se divise aux branches ventriculaires gauche et droite ^{51,56}.

Branches ventriculaires ou branche de *Tawara* se dirigent vers la pointe du cœur en longeant les deux bords du septum interventriculaire. Les ramifications terminales des branches s'appellent les **fibres de Purkinje**. Les excitations passent directement des fibres de Purkinje à la musculature ventriculaire ^{45,51,56}.

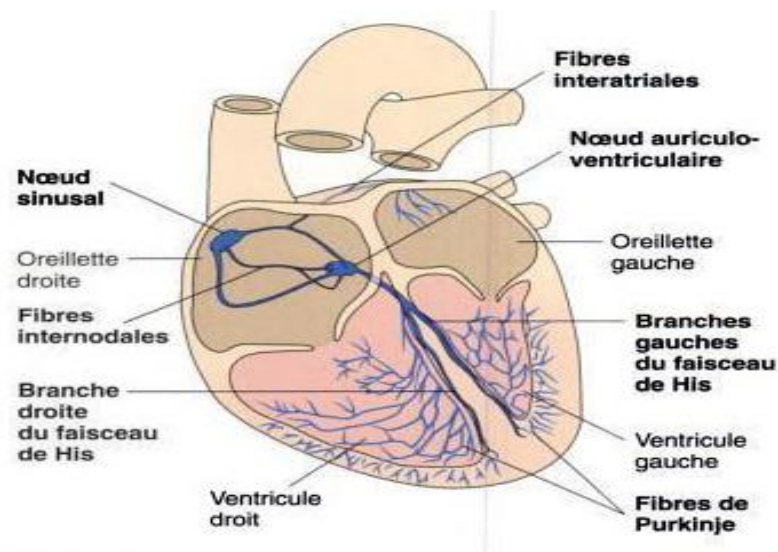


Figure 26: Système de conduction spécialisé du cœur ⁵¹

2. Fonctionnement du système conducteur (conduction) ^{45,57}

Lorsque le nœud sinusal génère un influx myogène, celui-ci se propage progressivement au niveau des cardiomyocytes de l'oreillette droite puis de ceux de l'oreillette gauche grâce aux jonctions ouvertes. Après un laps de temps très court, tous les cardiomyocytes auriculaires sont stimulés ; on parle alors de dépolarisation auriculaire entraînant la contraction simultanée des deux oreillettes (c'est la systole auriculaire) ^{45,57}.

L'influx nerveux émis par le nœud sinusal ne peut pas se propager vers les cardiomyocytes ventriculaires en raison de la présence du squelette fibreux, jouant un véritable rôle de gaine isolante. En conséquence, il gagne le nœud auriculo ventriculaire, le faisceau de His, les deux branches de Tawara et le réseau de Purkinje. Durant cette période de conduction, les cardiomyocytes auriculaires commencent leur repolarisation c'est à dire qu'ils retrouvent leur polarité initiale ^{45,57}.

Finalement, l'influx nerveux parvenu aux apex ventriculaires se transmet à tous les cardiomyocytes ventriculaires grâce aux jonctions ouvertes ; on parle de dépolarisation ventriculaire entraînant la contraction simultanée des deux ventricules (c'est la systole ventriculaire) à leur tour, les cardiomyocytes ventriculaires retrouveront leur polarité initiale, ils se repolarisent, afin qu'un nouveau cycle puisse s'opérer ^{45,57}.

3. Le cycle cardiaque

Au repos, le cœur bat à un rythme de 60 à 80 battements par minute. Chaque battement cardiaque, ou cycle cardiaque comporte deux phases : la diastole pendant laquelle le muscle cardiaque se relâche et la systole pendant laquelle il se contracte, ces deux phénomènes ne se produisent pas en même temps ⁴⁷.

-Les différentes étapes du cycle cardiaque ^{45,47,49}

Chaque cycle cardiaque comporte les étapes suivantes :

✓ Fin de la diastole générale : Au cours de cette période, les oreillettes et les ventricules sont relâchés ; les valves auriculo ventriculaires sont ouvertes et les valves sigmoïdes sont fermées. Les veines caves acheminent le sang non hématosé vers l'oreillette droite tandis que les veines pulmonaires apportent le sang hématosé dans l'oreillette gauche. Le sang s'écoule passivement des oreillettes vers les ventricules. Ce phénomène permet un remplissage ventriculaire au 3/4 de leur volume.

✓ La systole auriculaire : Lorsque le nœud sinusal génère un influx nerveux, celui-ci parcourt les cardiomyocytes auriculaires et conditionne la systole auriculaire. Ce phénomène permet de compléter le volume sanguin des ventricules en ajoutant le 1/4 manquant. À la suite de leur contraction, les oreillettes passent en diastole et le demeurent jusqu'à la fin d'un cycle cardiaque.

✓ La systole ventriculaire : L'influx nerveux se propage au sein des cardiomyocytes ventriculaires et conditionne la systole ventriculaire. Lorsque les ventricules commencent à se contracter, le sang est poussé contre les valves auriculo-ventriculaires conduisant à leur fermeture. L'ouverture des valves sigmoïdes engendre propulsion brusque du sang dans le réseau vasculaire.

✓ Début de la diastole générale : Les ventricules sont relâchés, le reflux sanguin induit la fermeture des valves sigmoïdes. D'autre part, les oreillettes en diastole se sont remplies de sang.

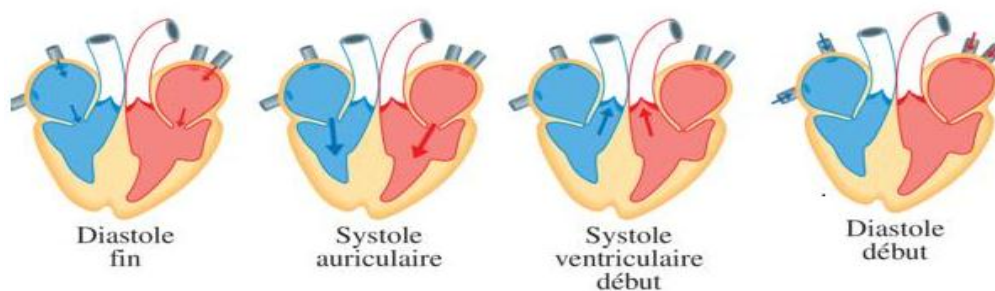


Figure 27: Etapes du Cycle cardiaque ⁴⁵

III. Exploration de la fonction électrique du cœur

L'excitation électrique du nœud sinusal s'étend dans le cœur selon des voies prédéfinies. Il existe pour cela un courant électrique (même minime). Ce courant se propage à la surface du corps et peut donc être mesuré au niveau de la paroi thoracique ou des bras et jambes ^{56,58}. L'appareil utilisé est un *électrocardiographe*, et le tracé est un *électrocardiogramme* (ECG) ⁵⁹.

Vers 1880, Marey et Waller montrèrent que l'activité électrique du cœur, découverte quelques années plus tôt, pouvait être suivie à partir de la peau. En 1890, Einthoven réalisa le premier enregistrement cardiographique ⁵⁸.

1. L'électrocardiographe

Un galvanomètre très sensible capable d'enregistrer et de transcrire l'activité électrique du cœur sur une bande de papier millimétré ou sur un écran, au moyen de dix électrodes posées sur le corps du patient : une sur chacun des 4 membres (électrodes périphériques) et six autres disposées sur le thorax (électrodes précordiales) ⁶⁰.

Il existe de nombreux électrocardiographes, qui se différencient principalement par leur nombre de pistes : On trouve des ECG 1 piste, 1-3 pistes, 3-6 pistes et 3-6-12 pistes. Globalement ces appareils font tous la même chose (ils fournissent un ECG standard à 12 dérivations) ; la différence tient au nombre de tracés imprimés simultanément. Par exemple un **ECG une piste** imprimera les douze dérivations les unes après les autres, tandis qu'un **ECG 1-3 pistes** pourra faire la même chose, ou imprimer les douze dérivations trois par trois (d'où un gain de temps non négligeable) ⁶⁰.

La plupart des ECG permettent d'enregistrer les mesures en mode manuel ou en mode automatique.

Le mode automatique : permet l'acquisition simultanée des 12 dérivations en 10 secondes. Le signal ainsi obtenu peut être réédité à la demande, avec la possibilité de modifier les paramètres d'enregistrement (gain, vitesse de défilement...).

Le mode manuel : très utile pour la surveillance spécifique d'un trouble localisé sur une dérivation ou un groupe de dérivations. Un exemple classique d'utilisation d'un électrocardiographe en mode manuel est de faire un DII long (surveillance de la dérivation DII sur une longue période) ⁶⁰.

La norme internationale ²²

L'ECG standard est défini par les normes internationales qui suivent. Ces normes ont permis de garantir la reproductibilité et la comparabilité des ECG d'un même individu d'une part, de standardiser la présentation, la lecture, l'interprétation de l'ECG d'autre part.

- 6 dérivations périphériques : D_I, D_{II}, D_{III}, aV_R, aV_L, aV_F ;
- 6 dérivations précordiales : V1, V2, V3, V4, V5, V6 ;
- Parfois, la dérivation DII est enregistrée sur toute la longueur : « DII long » ;
- Vitesse de déroulement du papier : 25 mm par seconde ;
- Amplitude d'enregistrement : 10 mm pour un mV de signal électrique, matérialisé par le signal en fin du tracé dont l'amplitude (10mm) équivaut à un millivolt.

2. Électrocardiogramme

Est un tracé régulier qui présente des variations biphasiques dont les reliefs sont identifiés par des lettres PQRST ⁵⁹.

L'onde P apparaît quand l'influx, né dans le nœud Sino-atrial et diffuse dans les atriums (dépolérisation atriale) ^{53,59,61}.

L'intervalle entre la fin de l'onde P et le début du complexe QRS représente la conduction lente de l'influx à travers le nœud atrio-ventriculaire qui permet que la contraction atriale soit totalement terminée avant que ne débute la contraction ventriculaire ^{53,59,61}.

L'intervalle PR c'est le temps de conduction auriculo-ventriculaire entre le début de P et la fin de Q ⁶².

Le complexe QRS correspond à la propagation très rapide de l'influx du nœud atrio-ventriculaire vers le faisceau HIS et les fibres de Purkinje ainsi l'activité électrique du muscle ventriculaire (dépolérisation ventriculaire) ^{53,59,61}.

L'intervalle QT est la représentation de l'activité électrique des ventricules ⁶³.

L'onde T correspond à la relaxation du muscle ventriculaire (repolarisation ventriculaire) ^{59,61}.

NB : La repolarisation atriale se produit durant la contraction ventriculaire, et elle n'est pas visible du fait du complexe QRS plus grand ⁵⁹.

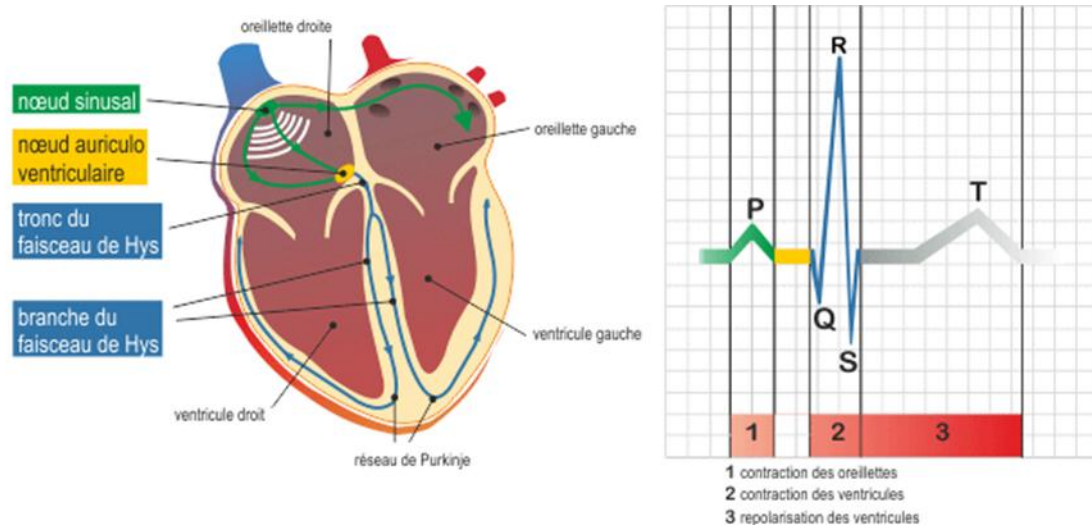


Figure 28 : Relation de l'activité électrique du cœur avec les différentes ondes de l'ECG⁵¹

3. Mesure ECG

L'enregistrement de l'activité électrique du cœur est fait à l'aide d'électrodes. On distingue les électrodes des membres et des électrodes précordiales⁶¹.

➤ Électrodes des membres^{22,56} :

- (R) pour right (couleur rouge) : membre supérieur droit (poignet) ;
- (L) pour left (couleur jaune) : membre supérieur gauche (poignet) ;
- (F) pour foot (couleur verte) : membre inférieur gauche (cheville) ;
- « terre », électrode neutre (couleur noire) : membre inférieur droit (cheville).

➤ Électrodes précordiales^{22,56,61} :

- V1 : 4^{ème} espace intercostal, bord droit du sternum (ligne parasternale) ;
- V2 : 4^{ème} espace intercostal, bord gauche du sternum (ligne parasternale) ;
- V3 : à mi-distance entre V2 et V4 ;
- V4 : 5^{ème} espace intercostal gauche, ligne médio-claviculaire ;
- V5 : à mi-distance entre V4 et V6, sur la ligne axillaire antérieure ;
- V6 : même niveau horizontal que V4 et V5, ligne axillaire moyenne.

Le plus souvent, on réalise un ECG au repos chez un patient allongé au calme sur une table d'examen ou dans un lit. Dans certains cas, il doit être complété par un ECG à l'effort (par exemple en pédalant sur un vélo) et/ou un ECG-holter enregistré pendant 24 heures.

Pour un ECG au repos, on suit les étapes suivantes²² :

- 1- patient allongé, en décubitus dorsal, relaxé, yeux fermés. En effet, la tension musculaire chez un patient crispé peut parasiter l'enregistrement.

ELECTROPHYSIOLOGIE CARDIAQUE

2- dégager les sites de pose des électrodes : déshabiller, nettoyer, enlever les montres et gourmettes.

3- poser les électrodes : Il faut ajouter un gel pour améliorer le signal.

4- patient détendu, mettre l'appareil en marche : ON.

5 -vérification avant de lancer l'enregistrement :

- Vitesse de déroulement du papier : 25 mm par seconde ;
- Voltage de l'appareil : 10 mm = 1 mVolt ;
- Filtre : il doit être en marche.

6 -enregistrer l'électrocardiogramme :

- ECG standard 12 dérivation(s) : appuyer sur AUTO.
- Une (ou plusieurs) dérivation(s) en continu : appuyer sur MANUEL.

7- avant de débrancher l'appareil, vérifier la cohérence d'ECG.

Au moindre doute, vérifier la position des électrodes et refaire l'ECG.

CHAPITRE III :
CARDIOTOXICITE DES
ANTIPSYCHOTIQUES

CARDIOTOXICITE DES ANTIPSYCHOTIQUES

Suite à une longue période durant laquelle le corps médical se préoccupait peu des comorbidités somatiques chez les patients souffrant de pathologie mentale, des études épidémiologiques ont montré que ceux-ci souffraient cependant d'une morbidité importante et d'une mortalité précoce. On distingue différentes formes de mortalité chez les malades mentaux : les morts naturelles, les morts violentes par accident ou suicide, et les morts inexplicables ou morts subites, dont une partie est représentée par les causes iatrogènes. Parmi les pathologies, les plus représentées sont les affections cardiovasculaires, en rapport notamment avec des facteurs de risques tels que le tabagisme, la mauvaise hygiène alimentaire, le diabète et la sédentarité ⁶⁴.

La mortalité par cause cardiovasculaire est supérieure de 33% chez les patients schizophrènes, par rapport à la population générale. Cette surmortalité est liée en partie aux morts subites, qui sont également plus fréquentes que dans la population générale. Un lien entre la mort subite et la prise de neuroleptiques a été établi rapidement après la découverte de ces derniers, dans les années 1960. On admet aujourd'hui que la mauvaise tolérance cardiaque des neuroleptiques est la conséquence d'un allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme (ECG), qui provoque une arythmie potentiellement fatale appelée torsade de pointes (TdP). De nombreuses études ont établi une association statistique entre prise de neuroleptiques et arythmie ⁶⁴.

I. L'intervalle QT

L'intervalle QT est la représentation de l'activité électrique du myocarde ventriculaire. Il mesure le temps qui sépare le début de la dépolarisation de la première cellule septale à la fin de la repolarisation de la dernière cellule basale ⁶³.

1. Mesure de QT

L'utilisation de l'intervalle QT comme signe de toxicité cardiaque présente cependant des limites par la difficulté de sa mesure sur l'ECG de surface, et par sa grande variabilité dans le temps. IL doit être mesuré manuellement sur l'ECG, car les valeurs retenues automatiquement par l'électrocardiographe manquent de précision ⁶⁴.

Sur un électrocardiogramme, l'intervalle QT se calcule du début du complexe QRS jusqu'à la fin de l'onde T. Sa valeur, non constante dans le temps pour un même individu, dépend de plusieurs paramètres, et en particulier de la fréquence cardiaque, plus elle est rapide, plus la valeur théorique du QT sera courte, et inversement. Donc une correction sera nécessaire ⁶⁵.

CARDIOTOXICITE DES ANTIPSYCHOTIQUES

L'espace QT est d'abord exprimé en valeur absolue. Les valeurs normales de l'espace QT vont jusqu'à 550ms. à cause de la dépendance vis-à-vis de la fréquence cardiaque, de nombreuses formules ont été proposées pour déterminer l'espace QT en tenant compte de la fréquence cardiaque (QTc: QT corrigé en fonction de Fc), seule la formule de BAZETT a été retenue^{65,66}.

Formule de BAZETT

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

QT (s): l'intervalle QT, est mesuré à partir de l'ECG.

RR(s) : est la durée entre deux ondes R successives.

*Tableau XIII : Valeurs normales, limites et anormales de l'intervalle QTc en ms*⁶⁷

	Homme adulte	Femme adulte
Normal	≤ 430	≤ 450
Limite	431-450	451-470
Prolongé	>450	>470

2. Le syndrome de QT long

L'allongement du QT peut conduire à un tableau clinique de syndrome de QT long, qui peut être congénital ou acquis. Dans certains cas, l'allongement de QT reste asymptomatique. Dans d'autres, il s'accompagne de vertiges, de lipothymies, de syncopes ou d'un arrêt cardiaque brutal, ce qui nécessite une réanimation immédiate. Une mort subite par torsade de pointe ou fibrillation ventriculaire est redoutée chez les patients présentant un QT long. L'effort ou le stress peuvent être des facteurs déclenchant de la symptomatologie clinique ; les symptômes peuvent durer de quelques secondes à quelques minutes⁶⁵.

2.1. Syndrome de QT long congénital

Le SQTL congénital est causé par des mutations des gènes codant pour les canaux cardiaques potassiques ou sodiques (KCNQ1, KCNH2, SCN5A...). Ces mutations entraînent une modification du fonctionnement de ces canaux, entraînant des changements dans la repolarisation ou la dépolarisation des courants et une prolongation de la durée du

potentiel d'action et une repolarisation retardée des cellules myocardiques. Ces changements se reflètent sur l'ECG par un allongement de l'intervalle QT ⁶⁸⁻⁷⁰.

Le SQTL congénital est un trouble rare affectant une personne sur 10 000 à 15 000 qui peut être responsable d'un nombre aussi élevé que 3000 décès inexplicables chez les enfants et les jeunes adultes chaque année ⁶⁹.

2.2. Syndrome de QT long acquis

Les causes principales de SQTL acquis sont les suivantes ⁷¹ :

- bradycardie (maladie du nœud sinusal, bloc auriculo-ventriculaire complet) ;
- anomalies métaboliques, comme l'hypokaliémie ;
- la prise de certains médicaments.

Le risque est d'autant plus important si ces différents mécanismes s'associent et, dans le cas des médicaments, si plusieurs molécules à risque sont prises simultanément ou en cas d'interaction réduisant le métabolisme d'une molécule à risque ⁷¹.

L'allongement du QT résulte du blocage ou du dysfonctionnement d'un ou de plusieurs types de canaux ioniques impliqués dans la repolarisation ; canaux potassiques mais aussi canaux sodiques ou calciques ^{71,72}.

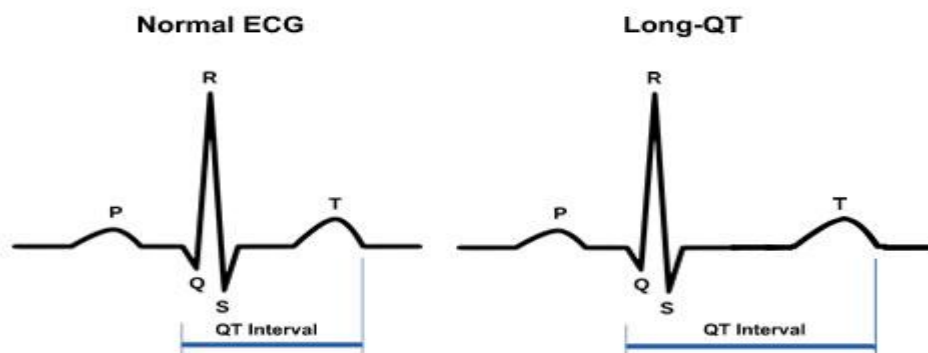


Figure 29 : Différence entre un intervalle de QT normal et long ⁷

3. Facteurs prédisposant à l'allongement du QT

3.1. Facteurs endogènes :

- Prédisposition génétique : Plusieurs gènes ont été impliqués dans la pathogenèse du syndrome du QT long congénital ⁷³.

- L'âge avancé : il serait associé à une réduction du nombre de canaux potassiques intracellulaires ⁷³⁻⁷⁵.

- Le sexe féminin prédisposerait à l'allongement du QT par rapport celui de l'homme : en effet, la testostérone induit un raccourcissement du QT. En plus la densité des canaux sodique est plus faible que chez l'homme ^{73,75}.

- Les maladies systémiques et en particulier le diabète : ils augmentent la dispersion du QT, facteur favorisant la survenue de torsades de pointe et de mort subite sachant que les maladies systémiques sont : Insuffisance hépatique, Insuffisance rénale, Hypothyroïdie et le Diabète ⁷³.

- La coexistence d'une pathologie cardiaque : elle serait à l'origine d'une dysrégulation des canaux ioniques ^{68,76}.

- Les cardiopathies congénitales : La prévalence de troubles de la conduction cardiaque est plus élevée chez les patients porteurs d'une cardiopathie congénitale corrigée ou non ⁷³.

- Les affections neurologiques ⁷³.

- Les troubles électrolytiques : L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie 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 I ⁷³.

- Les métaboliseurs lents ⁷³.

- L'anxiété, le stress et les troubles psychologiques ⁷³.

3.2. Facteurs exogènes :

- Association de plusieurs médicaments allongeant le QT ^{7,73,74} (voir annexe 3)

- Fortes posologies de médicaments à risque d'allongement de QT ⁷³.

- Le système du cytochrome P450 (CYP450) : si on associe à un médicament pouvant prolonger le QT un autre médicament métabolisé par le même iso-enzyme. Il se produira une inhibition compétitive du métabolisme pouvant mener à un surdosage et un allongement du QT ^{6,7,73}.

- Tabac : le tabac induit une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires ^{7,76}.

•La toxicomanie chronique : la cocaïne bloque les canaux sodiques rapides entraînant un ralentissement de la conduction dans les tissus myocardique ceci provoque des anomalies de l'ECG notamment un allongement de QT ⁷⁷.

4. Complication de l'allongement de QT

4.1. Les torsades de pointe

Les torsades de pointes sont des arythmies ventriculaires rares, particulières par leur aspect (rotation des QRS autour de l'axe électrique), leurs circonstances d'apparition et leur traitement spécifique. De durées variables, elles sont souvent répétitives, formant de véritables orages rythmiques. Quoique rapides, elles peuvent éventuellement passer inaperçues lorsqu'elles sont brèves, mais elles sont volontiers syncopales lorsqu'elles se prolongent et peuvent parfois dégénérer en fibrillation ventriculaire. Elles surviennent dans un contexte d'allongement de l'intervalle QT d'origine acquise ou congénitale. Les formes acquises sont le plus souvent observées chez des sujets âgés poly médicamenteux ayant des antécédents cardiologiques. Les causes de cet allongement sont une combinaison plus ou moins complexe de plusieurs facteurs (médicaments, bradycardie, hypokaliémie). Le traitement repose sur la suppression des facteurs de risques, l'administration intraveineuse de magnésium, choc électrique externe en cas de dégénérescence en fibrillation ventriculaire et éventuellement, la stimulation ventriculaire rapide ^{43,52,78}.

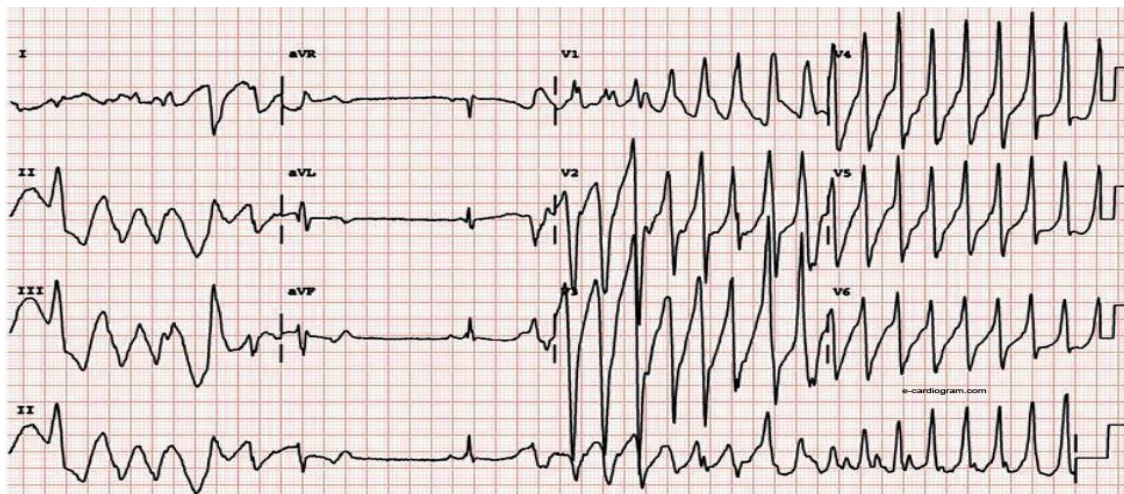


Figure 30 : Torsade de pointe ⁷

4.2. La mort subite ⁴³

Les torsades de pointes sont souvent fugaces, mais elles peuvent persister suffisamment longtemps pour entraîner une lipothymie ou une syncope. Elles évoluent parfois vers une fibrillation ventriculaire qui est la cause principale de la mort subite ⁷⁹.

II. Les antipsychotiques et l'allongement de QT

De nombreux antipsychotiques sont potentiellement arythmogènes, Près de 25% des patients prenant des antipsychotiques auraient des modifications de l'électrocardiogramme, notamment lorsqu'ils sont prescrits à de fortes posologies. Dans tous les cas, le risque d'allongement du QTc est essentiellement associé à la présence de facteurs de risque⁸⁰.

1. Antipsychotiques de première génération

1.1. Les Phénothiazine :

La thioridazine (Melleril), retirée du marché (Tableau XVI), a été à l'origine de morts subites. Les autres phénothiazines exposent au même risque théorique, mais l'incidence des torsades de pointe est variable (Tableau XV) : divers cas ont été décrits avec la chlorpromazine (Largactil), la fluphénazine (Modécate) et La cyamémazine (Tercian)⁷¹.

1.2. Les Butyrophénone :

Parmi les butyrophénones, l'halopéridol est cité comme susceptible d'allonger le QTc⁸¹ et d'induire des torsades de pointes, Le premier cas de torsades de pointes sous halopéridol utilisé à doses thérapeutiques mais élevées (50 mg/j) a été décrit en 1990. Depuis, plusieurs cas similaires ont été rapportés⁸².

Le dropéridol injectable expose à un risque supérieur⁸³ : la forme destinée à la voie intraveineuse (Droleptan) a été retirée du marché en France en 2001, puis ce médicament a été réintroduit sous une forme destinée seulement aux injections IM⁷¹.

Le pimozide (Orap) peut allonger le QTc^{84,85}, l'imputabilité 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 décès, ont été enregistrés par la Commission de pharmacovigilance américaine^{82,86}.

1.3. Les benzamides :

Parmi les benzamides, l'amisulpride (Solian) paraît être un antipsychotique peu enclin à entraîner un allongement du QTc⁸⁷. Le seul cas rapporté dans la littérature, concerne un surdosage volontaire de 3g d'amisulpride n'ayant entraîné qu'un allongement peu important du QTc. Aucun cas de trouble du rythme n'a été décrit avec cet antipsychotique⁸².

En juillet 1991, un rapport de la Commission nationale de pharmacovigilance a fait état d'une vingtaine d'observations de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, dont certains cas mortels survenus chez des patients ayant reçu plusieurs

injections rapprochées de sultopride. Ces données ont entraîné une restriction d'utilisation du sultopride injectable ⁸².

2. Antipsychotiques de seconde génération

Les antipsychotiques atypiques exposent également à un risque faible d'allongement du QTc ⁷¹.

2.1. 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, une différence non significative des intervalles de QT et QTc avant et après 18 semaines de traitement a été observée ^{82,88}.

2.2. Rispéridone

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. 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, et cela à dose thérapeutique (4 mg/j) et en l'absence d'antécédent cardiovasculaire. Dans le cadre de surdosage volontaire, plusieurs cas d'allongement du QTc ont été décrits, dont un 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 ⁸². On peut conclure qu'en dehors du contexte de surdosage, la rispéridone, malgré la possibilité d'allonger le QTc, présente un faible risque d'entraîner des arythmies ventriculaires, en dehors de l'existence de facteurs de risque associés ^{89,90}.

2.3. Olanzapine

L'ensemble des études électrocardiographiques réalisées lors des études cliniques menées avec l'olanzapine concluent à un risque quasi inexistant d'allongement du QTc. Une méta-analyse réalisée sur 1 342 patients inclus dans des essais et ayant reçu entre 5 et 20 mg/j d'olanzapine a montré un QTc compris entre 450 et 500 ms chez seulement 3 % des patients et aucun allongement supérieur à 500 ms ⁸².

2.4. quétiapine

Les essais n'ont pas montré de modification durable pour l'intervalle QTc. Les données provenant d'essais cliniques de phase II/III sur la quétiapine indiquent que le changement moyen de l'intervalle QTc est léger et que le pourcentage de patients présentant des

CARDIOTOXICITE DES ANTIPSYCHOTIQUES

changements cliniquement significatifs est identique à celui observé dans le groupe placebo (quétiapine 0,9% et placebo 1,3%). Lors d'un essai multicentrique à double insu sur 6 semaines mené par Arvanitis et Miller (1997), les patients ont reçu des doses variées (300, 600 et 750mg). Aucune différence significative dans les intervalles du QT entre les trois groupes recevant de la quétiapine et le groupe placebo n'a été observée⁷⁷.

2.5. Aripiprazole

Dans les études cliniques avec l'aripiprazole, l'incidence de l'allongement du QT était comparable au placebo⁹¹ mais avec un risque de produire une torsade de pointe⁹⁰. Récemment Suzuki et al ont décrits dans leurs études une régression significative de l'intervalle QT après l'introduction de l'aripiprazole⁸⁷.

Tableau XIV : Antipsychotiques présentant un risque élevé, moyen ou faible de provoquer un allongement significatif du QTc⁷⁷ (QTdrugs list)*

Famille	<i>Peu ou pas de données indiquant un risque</i>	<i>Données attestant d'un risque modère</i>	<i>Données attestant d'un risque plus élevé</i>
Antipsychotiques typiques	Phénothiazine	Chloropromazine	Thioridazine (retire du marché)
		Fluphénazil	
		Cyamemazine	
		Lévomépromazine	
Antipsychotiques atypiques	Butyrophénones	Halopéridol orale	Halopéridol parentérale Dropréridol Pimozide
		Benzamides	Sulpiride
Antipsychotiques atypiques		Clozapine	Amisulpride
		Olanzapine	
		Risperidone	
		Aripiprazole	
		Quétiapine	

*dernière révision le 07 décembre 2015

CARDIOTOXICITE DES ANTIPSYCHOTIQUES

Tableau XV : Liste des antipsychotiques allongeant l'intervalle QT avec ou sans risque de Tdp (depuis QTdrugs list)*

	A risque connu de Tdp	A risque possible de Tdp	A risque de Tdp dans des conditions particulières**
Antipsychotiques typiques	Halopéridol	/	/
	lévomépromazine		
	Pimozide		
	Thioridazine		
	Chlorpromazine		
	Dropéridol		
Antipsychotiques atypiques	Sulpiride	Aripiprazole Clozapine Olanzapine Rispéridone Sertindole	Amisulpride Quétiapine.

* dernière révision le 07 décembre 2015

**doses excessives, hypokaliémie, QT long congénital, association avec d'autres médicaments allongeant le QT ou une interaction médicamenteuse qui augmente le taux sérique des antipsychotiques.

Tableau XVI: Médicaments antipsychotiques retirés du marché à cause de leur allongement de l'intervalleQT⁹²

Medicament	L'année
Sertindole *	1998
Dropéridol IV	2001
Thioridazine	2005
Sultopride ⁷¹	2006

*réintroduit en 2005 après réévaluation du bénéfice-risque⁹²

3. Mécanisme d'action

3.1. Rappel sur les canaux potassiques cardiaque

En fait il existe différents courants potassiques responsable de la repolarisation membranaire des cardiomyocytes dans différentes phases du PA⁹³.

-Un courant I_{t_0} : en phase 1 qui s'active et s'inactive rapidement. Il détermine une repolarisation précoce⁵⁵.

-Un courant I_{ur} (ultra rapide) : qui s'active rapidement après la dépolarisation mais s'inactive très lentement (plus lent qu' I_{t_0}) ce courant responsable du faible niveau de potentiel du plateau des PA⁵⁵.

-Les courant I_{kr} et I_{ks} : sont responsable de la repolarisation tardive qui se passe en phase 3⁵⁵.

-Par contre un courant I_{k1} entrant permet de rectifier un potentiel inférieur à -50mv ⁵⁵.

3.2 Mécanisme proprement dit

Le courant potassique I_{Kr} est principalement impliqué dans l'allongement de l'intervalle QT, son inhibition par de nombreux médicaments provoque une diminution de la sortie de potassium de la cellule et une prolongation de la phase de repolarisation ventriculaire. Toutefois, ces courants I_{Kr} 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 peut rendre compte de son potentiel plus ou moins fort à entraîner des troubles du rythme cardiaque⁹⁴.

Ces données permettent de mieux comprendre le manque de prédictibilité préclinique 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)⁹⁴.

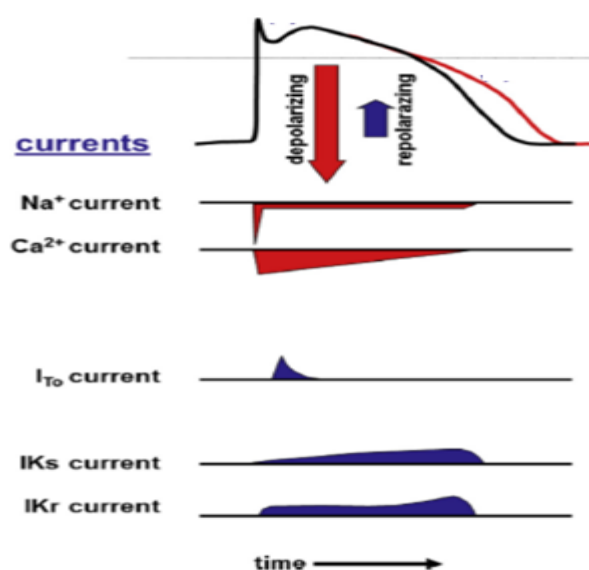


Figure 31 : principaux courants impliqués dans la génération d'un potentiel d'action d'une cellule cardiaque⁵⁵

III. La prévention

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 ⁶⁷. Il convient donc lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme. Une anamnèse détaillée doit être obtenue avec un accent particulier sur la survenue de syncopes, malaises, palpitations, convulsions, arythmies, malformations cardiaques ⁷³, problèmes électrolytiques (hypokaliémie d'après Vidal 2016). L'anamnèse familiale est importante en recherchant spécifiquement d'arythmies cardiaques et de mort subite. On précisera également la prise de tout autre médicament (médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée, une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT d'après Vidal 2016). Il faut être particulièrement prudent chez les femmes, les personnes âgées, et les patients connus pour une bradycardie inférieure à 55 battements par minute ⁶⁷.

Un ECG doit être obtenu avant de débiter un traitement avec des médicaments prolongeant le QT aux doses thérapeutiques ou qui ont été rapportés comme induisant des torsades de pointes. Dans les cas à risque, le QT doit être contrôlé 4 à 7 jours après l'introduction du traitement. En particulier, un contrôle ECG est recommandé lors de la prescription d'un psychotrope à haute dose, qui peut engendrer une torsade de pointe ou chez tous les patients présentant des facteurs de risques ^{67,73,95}.

L'association des neuroleptiques est déconseillée par ANSM qui recommande un suivi médical strict incluant des contrôles de l'ionogramme plasmatique et de l'ECG, lorsqu'il est fait recours à de telle association.

La Food and drug administration (FDA) recommande un monitoring cardiaque systématique pour tous les patients traités par une butyrophénone injectable ⁷¹.

Le Dr Saravane avait proposé d'autres recommandations en 2009, plus complètes, elles intègrent la nécessité d'un suivi de l'ECG après 4 semaine avec un contrôle annuel ⁹⁶.

CARDIOTOXICITE DES ANTIPSYCHOTIQUES

En 2006, Abdelmawla et Mitchell ont ainsi proposé un schéma pour le suivi des patients traités par les antipsychotiques ⁶ :

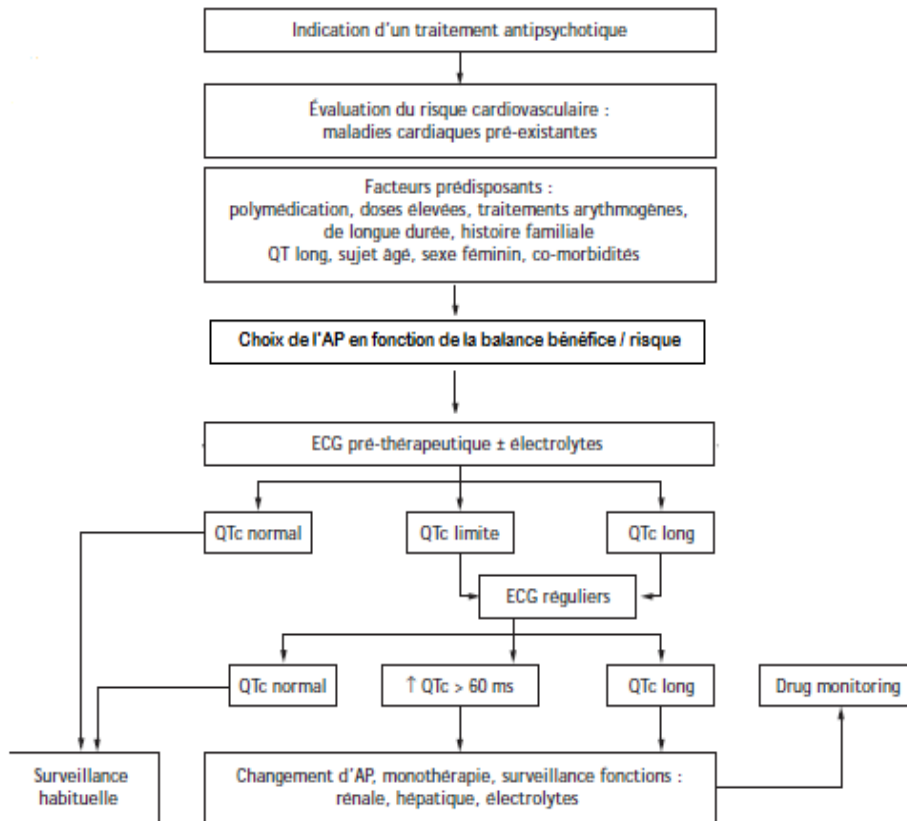


Figure 32 : Suivi de l'ECG chez les patients sous antipsychotiques ⁷⁶

Les patients, une fois qu'ils ont présenté un syndrome du long QT acquis, doivent être informés qu'ils sont à risque de développer ce syndrome avec de nombreux autres médicaments, figurant dans l'annexe 1. Les rares patients avec un long QT congénital doivent absolument être informés de l'interdiction de prendre tout médicament figurant sur cette liste. Ils reçoivent une liste de médicaments contre-indiqués et la montrent à leur médecin et pharmacien lorsqu'ils doivent prendre un nouveau médicament ⁶⁷.

PARTIE PRATIQUE

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Objectif principal

Étudier l'impact de l'association des antipsychotiques sur l'allongement de l'intervalle QT chez des patients psychotiques suivis au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen.

Objectifs secondaires

- ✓ Cibler l'association antipsychotique la plus toxique sur l'allongement de l'intervalle QT.
- ✓ Évaluer l'influence des facteurs sociodémographiques et cliniques sur l'intervalle QT.

***MATERIEL ET
METHODES***

MATERIEL ET METHODES

1. Design de l'étude

Étude longitudinale descriptive à visée comparative, consistant à comparer deux groupes de sujets atteints de psychose suivis au niveau du service de psychiatrie, l'un sous une monothérapie et l'autre sous une polythérapie antipsychotique avec mesure de l'intervalle QT avant et après trois semaines de prise des antipsychotiques chez les deux groupes sur une période de six mois entre Octobre 2015- Mars 2016.

2. Population

Patients atteints de psychose se présentant au niveau du service de psychiatrie du CHU de Tlemcen durant la période de l'étude, traités par les antipsychotiques pour la première fois ou ayant fait un arrêt thérapeutique de plusieurs mois au minimum 2 mois.

2.1. Critères d'inclusion

- Patients atteints de psychoses confirmées par diagnostic clinique (schizophrénie, trouble bipolaire ou autres) ;
- Traités par les antipsychotiques pour la première fois ou après un arrêt d'au moins deux mois et maintenu au minimum trois semaines ;
- Résidants dans la wilaya de Tlemcen ;
- Âgés entre 17 et 65 ans ;
- Sexe confondu.

2.2. Critères de non inclusion

- Patients atteints d'une pathologie cardiaque (QT long congénital...);
- Atteints d'une pathologie associée (diabète, hyperthyroïdie) ;
- Sous traitement pouvant induire un allongement de l'intervalle QT (voir annexe 3).

2.3. Critères d'exclusion

- Soumis à un changement thérapeutique d'antipsychotique durant la période d'étude;
- Prenants irrégulièrement le traitement antipsychotique ;
- Ne respectant pas leur rendez-vous de contrôle.

3. Durée et période de l'étude

L'étude s'est déroulée sur une période de 6 mois, allant d'Octobre 2015 à Mars 2016.

4. Lieu de l'étude

L'étude s'est déroulée au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, qui est composé de 3 unités :

- unité de consultation ;
- unité des urgences psychiatriques ;
- unité d'hospitalisation :

Coté homme constitué de 5 chambres d'isolements et 25 lits.

Coté femme constitué d'une chambre d'isolement et 14 lits.

5. Collecte et exploitation

Le recueil des données concernant les malades faisant l'objet de notre étude a été fait d'une manière passive à partir des dossiers et d'une manière active auprès des malades eux-mêmes, leurs accompagnants ou leurs médecins à l'aide d'un questionnaire comprenant deux parties (voir l'annexe 4):

La tête du questionnaire : l'identification du malade.

Le corps du questionnaire : antécédents, facteurs de risque, données cliniques et thérapeutiques, données para -cliniques (ECG), suivi (3 semaines).

6. Déroulement de l'étude

Les patients inclus dans notre étude ont été recrutés (tous venant) au niveau du service de psychiatrie, le recrutement a été fait par les médecins de l'unité de consultation et ceux qui assurent les urgences psychiatriques.

Après avoir posé le diagnostic de trouble psychotique et prescription d'antipsychotiques (à l'insu de l'équipe de recherche). Tous les patients ont bénéficié d'un examen ECG, avant d'instaurer le traitement (dans certain cas après sédation du malade).

Un examen ECG a été effectué trois semaines après pour tous les patients (patients sous un seul antipsychotique et ceux sous plusieurs antipsychotiques)

A Chaque fois que l'ECG a été réalisé, une mesure manuelle de QTm a été faite suivi par une correction selon la formule de BAZETT (QTc).

Les ECG ont été réalisés par deux investigateurs principaux après avoir effectué une formation pendant 5 jours au niveau du service de cardiologie.

L'interprétation des ECG a été faite par un cardiologue.

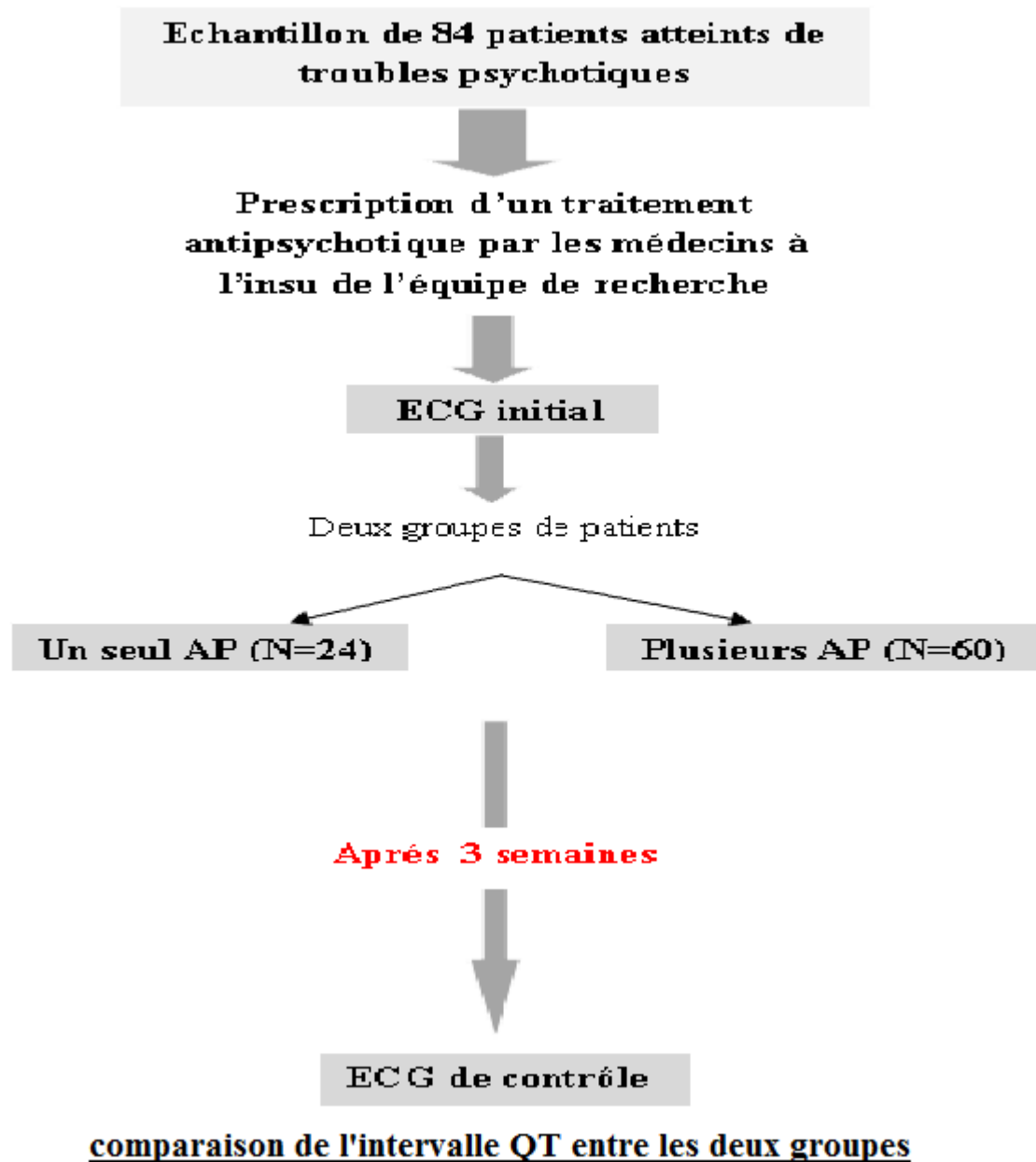


Figure 33 : Schéma de déroulement de l'étude

Service de psychiatrie CHU de TLEMCEM ; Octobre 2015 – mars 2016

7. Matériel utilisé

Pour réaliser les ECG dans notre étude on a travaillé avec un électrocardiographe à 12 dérivations : SCHILLER AT-2 PLUS.

7.1. Méthode utilisée pour l'enregistrement des ECG

Dans notre étude on a suivi les recommandations et les étapes décrites dans le chapitre II afin d'obtenir des ECG correctes et interprétables :

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

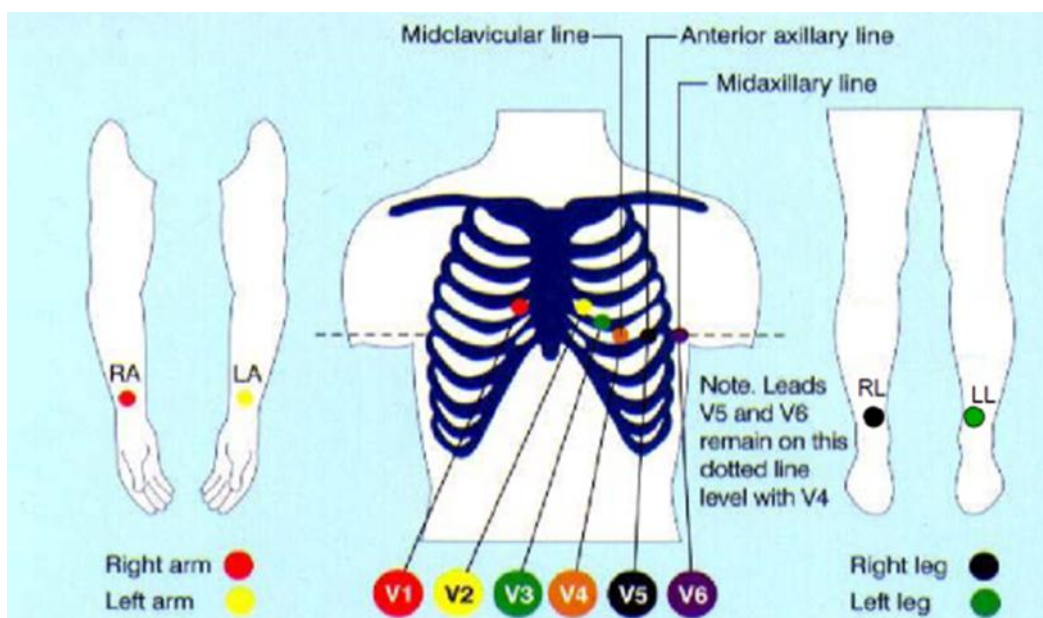


Figure 34 : Placement des électrodes périphériques et primordiales

7.2. Méthode utilisée pour le calcul de QTc

- Mesure manuelle du QTm : cet intervalle est mesuré entre le début du complexe QRS et la fin de l'onde T ;
- Mesure de l'intervalle RR qui est la durée entre 2 ondes RR successives ;
- Correction du QTm par la formule de Bazett qui est adaptée à la plupart des situations cliniques où la fréquence cardiaque de repos est comprise entre 55 et 85 battements par minute.

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

QT (s) : l'intervalle QT est mesuré à partir de l'ECG.

RR(s) : est la durée entre deux ondes R successives

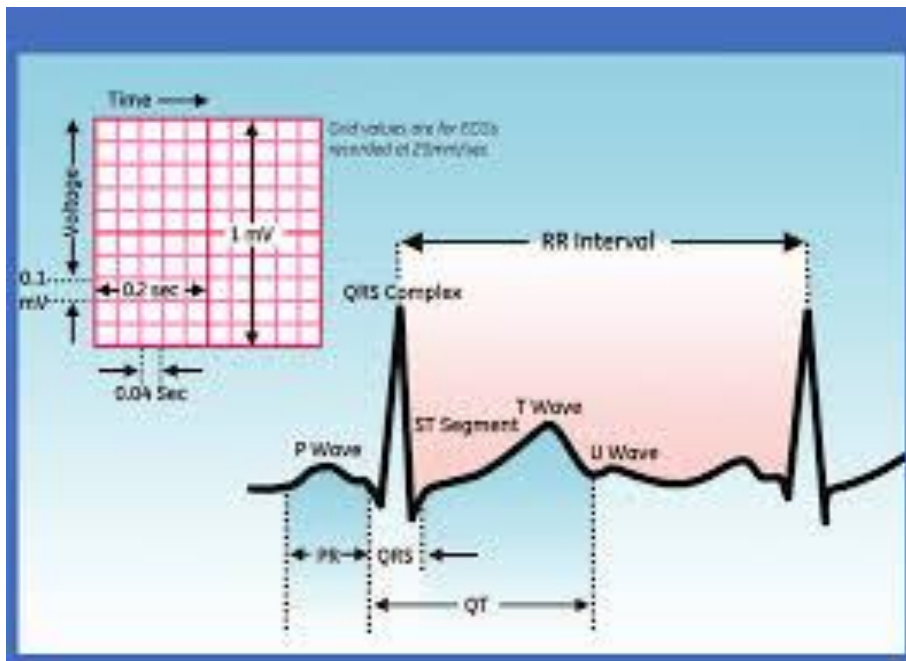


Figure 35 : Mesure des intervalles QT et RR

Tableau XVII : Valeurs normales, limites et anormales de l'intervalle QTc en ms

	Homme	Femme
Normale	≤ 430	≤ 450
Limitée	431-450	451-470
Prolongée	>450	>470

8. Considérations éthiques

Les patients ainsi que leur tuteur légal ont été suffisamment informés par notre étude. La réalisation des ECG a été effectuée dans le cadre de la prise en charge du malade et pour son intérêt.

9. Analyse statistique

Les données sont saisies, corrigées et analysées par le logiciel SPSS version 20.

Statistique descriptive : calcul des pourcentages pour les variables qualitatives, et des moyennes \pm l'écart type pour les variables quantitatives.

Statistique analytique : test de Khi^2 pour la comparaison de deux variables qualitatives (Khi^2 corrigé pour les effectifs théoriques moins de 5).

Test de Student pour la comparaison des moyennes.

Risque d'erreur α fixé 5%, intervalle de confiance 95%.

10. Variables étudiées

Identification du malade :

- Age ;
- Profession ;
- Sexe ;
- Adresse.

Antécédents :

- Médicaux ;
- Chirurgicaux ;
- Familiaux cardiaque.

Facteurs de risque :

- Habitudes toxiques.

Données cliniques :

- Diagnostique ;
- La durée de l'arrêt thérapeutique ;
- Antipsychotiques prescrits et la dose.

Données para- cliniques :

- La valeur du QTc ;
- La valeur du QTc.

RESULTATS

RESULTATS

121 patients psychotiques ont été recrutés dans notre étude, plusieurs d’entre eux ont été exclus :

- 3 à cause d’un allongement initial de QT.
- 15 à cause du changement de traitement, ajustement de la dose ou prise irrégulière de traitement au cours des 3 semaines.
- 19 à cause de l’absence au moment du contrôle.

Au total 84 patients ont été inclus, 60 étaient sous une polythérapie antipsychotique et 24 étaient sous une monothérapie antipsychotique.

I. Analyse descriptive

1. Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée

Tableau XVIII : Données sociodémographiques de la population étudiée

Service de psychiatrie CHU de TLEMCCEN ; Octobre 2015 – mars 2016

Caractères sociodémographiques		Effectifs		Pourcentage (%)	
		Sous polythérapie (N=60)	Sous monothérapie (N=24)	Sous polythérapie	Sous monothérapie
Le sexe	Homme	44	18	52,4	21,4
	Femme	16	6	19,1	7,1
Tranche d’âge	17 à 25 ans	9	5	10,7	6
	26 à 35 ans	16	8	19	9,5
	36 à 45 ans	19	8	22,6	9,5
	46 à 55 ans	16	3	19	3,7
	56 à 65 ans	0	0	0	0
Situation professionnelle	Métier libre		4		4,8
	Fonction publique		1		1,2
	Sans profession		74		88
	Étudiants		5		6
Zone d’habitat	Commune de Tlemcen	29		34,5	
	Hors commune	55		65,5	

Notre échantillon se composait de 84 patients dont 60 étaient sous une polythérapie et 24 étaient sous une monothérapie.

La moyenne d'âge des patients sous polythérapie était de $37,3 \pm 9,46$ ans, le plus jeune était âgé de 21 ans et le vieux était âgé de 54 ans et la répartition selon les tranches d'âge a montré que 22,6% des patients étaient âgés entre 36 et 45 ans (tranche d'âge majoritaire). Ce groupe était constitué de 44 hommes et 16 femmes, une nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 2,75 (Tableau XVIII).

18 hommes et 6 femmes constituaient le groupe des patients sous monothérapie avec un sexe ratio de 3 et leur moyenne d'âge était de $34,83 \pm 10,18$ ans avec un minimum d'âge de 17 ans et un maximum de 53 ans et les tranches d'âge 26 à 35 ans et 36 à 45 ans étaient majoritaires (9,5% chacune) (Tableau XVIII).

74 (88,1%) patients étaient sans profession, 5 (6%) étaient des étudiants alors que 4 (4,8%) travaillaient soit dans le domaine de l'électricité, de la peinture ou de la menuiserie. 34,5 % des patients étaient originaires de la commune de Tlemcen et 65,5% étaient originaires des autres communes (Tableau XVIII).

2. Caractéristiques cliniques de la population étudiée

Tableau XIX : Données cliniques de la population étudiée

Service de psychiatrie CHU de TLEMCEM ; Octobre 2015 – mars 2016

		Effectifs		Pourcentage (%)	
		Sous polythérapie	Sous monothérapie	Sous polythérapie	Sous monothérapie
		(N=60)	(N=24)		
ATCD personnels de prise des AP	Oui	41	8	48,8	9,5
	Non	19	16	22,7	19
ATCD personnels d'hospitalisation	Oui	5	4	5,9	4,8
	Non	55	20	65,5	23,8
ATCD personnels chirurgicaux	Oui	1	5	1,2	5,9
	Non	59	19	70,2	22,6
ATCD familiaux de maladies cardiaques	Oui	1	0	1,2	0
	Non	59	24	70,2	28,6
Habitudes toxiques	Alcool	17	10	20,2	11,9
	Tabac	41	14	48,8	17,7
	Cannabis	16	9	19	10,8
Le diagnostique	Schizophrénie	32	4	38,1	4,8
	Trouble bipolaire	16	3	19	3,6
	Autre	12	17	14,3	20,2
Suivi	Interne	49	15	58,3	17,9
	Externe	11	9	13,1	10,7

ATCD : antécédents ; AP : antipsychotique

Chez les patients sous polythérapie :

22.7% des patients n'avaient jamais pris des antipsychotiques (nouveaux cas) alors que 48.8% avaient déjà pris et ils étaient en arrêt thérapeutique de 2 mois ou plus. 7,1% des patients avaient des antécédents personnels (5,9% étaient déjà hospitalisés pas forcément au niveau du service de psychiatrie et 1,2 % ont fait une intervention chirurgicale) (Tableau XIX).

48,8% des patients fumaient du tabac, 20,2% consommaient de l'alcool et 19% ont fumé au moins une fois du cannabis (Tableau XIX).

38,1% des patients ont été diagnostiqués comme des schizophrènes ,19% avaient des troubles bipolaires alors que 14,3% souffraient soit d'autres psychoses (psychose due aux drogues, psychoses réactionnelles), soit des troubles psychotiques non spécifiés (Tableau XIX).

58,3% des patients étaient hospitalisés alors que 13,1% étaient suivis en ambulatoire (Tableau XIX).

3. Caractéristiques thérapeutiques de la population étudiée

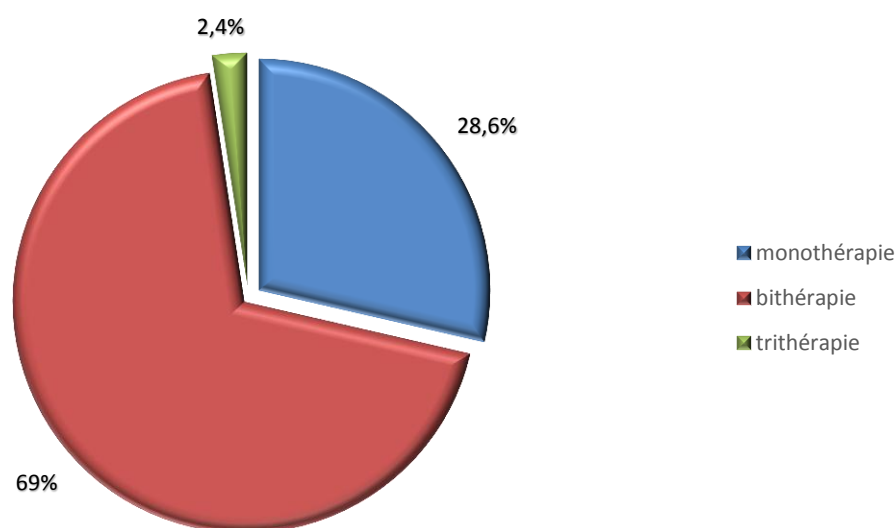


Figure 36 : Répartition des patients selon le traitement reçu

Service de psychiatrie CHU de TLEMCEM ; Octobre 2015 – mars 2016

24 (28,6%) des patients étaient sous une monothérapie, 58(69%) étaient sous une bithérapie alors que 2(2,4%) étaient sous une trithérapie (Figure 36).

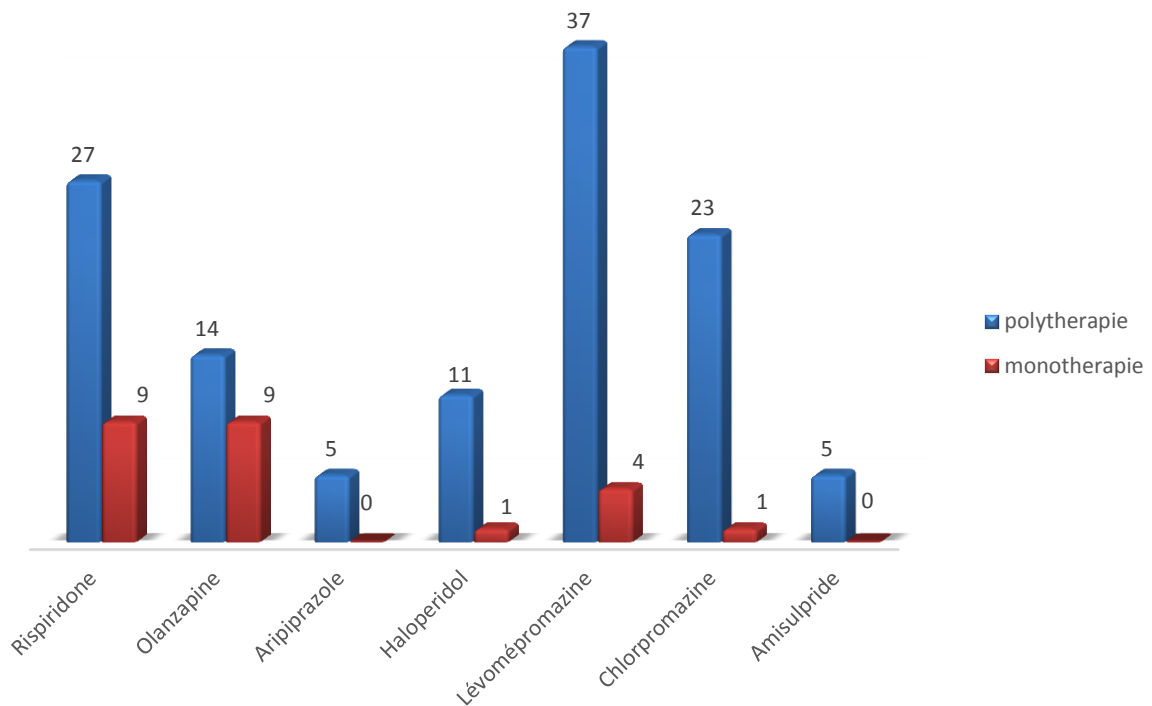


Figure 37 : Répartition des patients selon l'antipsychotique prescrit

Service de psychiatrie CHU de TLEMCEM ; Octobre 2015 – mars 2016

Lévomépromazine était prescrit 41 fois (37 fois en association), Risperidone et Olanzapine étaient les plus prescrit en monothérapie 9 fois chacune alors que Aripiprazole et Amisulpride étaient les moins prescrit 5 fois chacune (Figure 37).

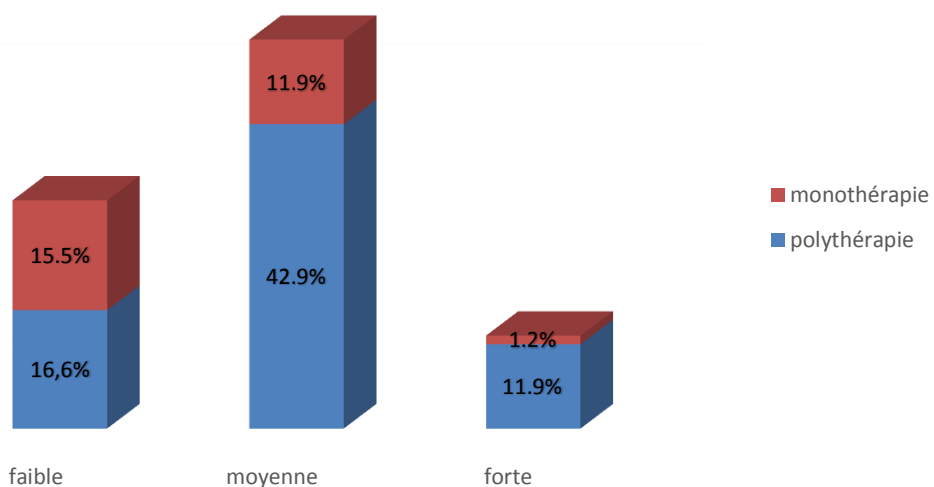


Figure 38 : Répartition des patients selon la dose prescrite

Service de psychiatrie CHU de TLEMCEM ; Octobre 2015 – mars 2016

36,1 % des prescriptions étaient à faible dose, 58,8% étaient à une dose moyenne et 13,1à forte dose (Figure 38).

Tableau XX : Répartition des patients selon la dose de l'antipsychotique prescrit

Service de psychiatrie CHU de TLEMCEM ; Octobre 2015 – mars 2016

Antipsychotique	Dose			Total (%)
	Faible	Moyenne	Forte	
Risperidone	16 (19)	19 (22,6)	1 (1,2)	36 (42,8)
Olanzapine	9 (10,7)	14 (16,7)	0 (0)	23 (27,4)
Aripiprazole	0 (0)	1(1,2)	4 (4,8)	5 (6)
Halopéridol	7 (8,3)	3 (3,6)	2 (2,4)	12 (14,3)
Lévomépromazine	23 (27,4)	16 (19)	2 (2,4)	41 (48,8)
Chlorpromazine	11 (13,1)	12 (14,3)	1 (1,2)	24 (28,6)
Amisulpride	2 (2,4)	2 (2,4)	1 (1,2)	5 (6)

On note que Lévomépromazine était prescrit majoritairement en faible dose alors que l'Aripiprazole était prescrit à forte dose. (Tableau XX)

Tableau XXI : Répartition des patients selon les générations

Service de psychiatrie CHU de TLEMCEM ; Octobre 2015 – mars 2016

Association	Effectif (N=60)	Pourcentage (%)
ASG+APG	48	80
2APG	10	16,6
2ASG+ASG	1	1,7
2APG+ASG	1	1,7

APG : Antipsychotique de première génération. ASG : Antipsychotique de seconde génération.

La majorité des associations était entre un antipsychotique typique (1^{ère} Génération) et antipsychotique atypique (2^{ème} Génération) (Tableau XXI).

Tableau XXII : Répartition des patients selon l'association antipsychotique

Service de psychiatrie CHU de TLEMCEM ; Octobre 2015 – mars 2016

Association	Effectifs (N=60)	Pourcentage (%)
Rispéridone + lévomépromazine	18	30
Rispéridone + chlorpromazine	9	15
Olanzapine +lévomépromazine	7	11,66
Halopéridol + lévomépromazine	6	10
Olanzapine + chlorpromazine	5	8,33
Halopéridol + chlorpromazine	4	6,66
Aripiprazol + lévomépromazine	4	6,66
Amisulpride + chlorpromazine	3	5
Aripiprazole + chlorpromazine	1	1,66
Amisulpride + lévomépromazine	1	1,66
Olanzapine+ lévomépromazine + amisulpride	1	1,66
Olanzapine +halopéridol+ lévomépromazine	1	1,66

L'association (Rispéridone et lévomépromazine) était la plus utilisée avec un pourcentage de 30% et les associations les moins utilisées étaient (Aripiprazole et chlorpromazine), (Amisulpride et lévomépromazine), (olanzapine et lévomépromazine et amisulpride), (Olanzapine et halopéridol et lévomépromazine) avec un pourcentage de 1,66% chacune (Tableau XXII).

II. Analyse comparative bivariée

1. Comparaison de l'allongement de QT entre les deux groupes de patients sous monothérapie et polythérapie

Tableau XXIII : Répartition des patients selon l'allongement de QT et le nombre de traitement reçu

Service de psychiatrie CHU de TLEMCEM ; Octobre 2015 – mars 2016

Nombre de traitement prescrit	QTc contrôle		Total (N=84)	Khi ²	P	Signification	OR	IC :95%
	Normal (N=69)	Allongé (N=15)						
Monothérapie	19	5	24	0,203	0,652	NS	0,76	0,23-2,51
Polythérapie	50	10	60					

NS : non significatif (p>0.05); S: significatif (p<0.05); OR : odds ratio; IC : intervalle de confiance.

On note une absence de relation entre l'association des antipsychotique et l'allongement de l'intervalle QT (Tableau XXIII).

2. Répartition des patients selon l'allongement de QT et la dose

Tableau XXIV : Répartition des patients selon l'allongement de QT et la dose

Service de psychiatrie CHU de TLEMCEM ; Octobre 2015 – mars 2016

La dose prescrite	QTc contrôle		Total (N=84)	Khi ²	P	Signification
	Normal (N=69)	Allongé (N=15)				
Faible	26	1	27	7,658	0,02	S
Moyenne	33	13	46			
Forte	10	1	11			

NS : non significatif (p>0.05); S: significatif (p<0.05); OR : odds ratio; IC : intervalle de confiance

Les résultats de notre étude ont montré une différence significative entre l'allongement de QT et la dose de l'antipsychotique prescrit (Tableau XXIV).

3. Répartition des patients selon l'allongement de QT et le sexe

Tableau XXV : Répartition des patients selon l'allongement de QT et le sexe

Service de psychiatrie CHU de TLEMCEM ; Octobre 2015 – mars 2016

Sexe	QTc contrôle		Total (N=84)	Khi ²	P	Signification	OR	IC :95%
	Normal (N=69)	Allongé (N= 15)						
Féminin	17	5	22	0,482	0,488	NS	1,53	0,46-5,1
Masculin	52	10	62					

NS : non significatif (p>0.05); S: significatif (p<0.05); OR : odds ratio; IC : intervalle de confiance

Dans notre étude on n'a pas trouvé que le sexe influence sur l'allongement de l'intervalle QT (Tableau XXV).

4. Comparaison des moyennes d'âge selon l'intervalle QT de contrôle

Tableau XXVI : Comparaison des moyennes d'âge selon l'intervalle QT de contrôle

Service de psychiatrie CHU de TLEMCEM ; Octobre 2015 – mars 2016

	QT de contrôle		Test T	P	Signification
	Allongé (N=15)	Normal (N=69)			
Age ± DS	37,27±8,4	36,45±9,98	-0,295	0,769	NS

DS : dérivation standard; NS : non significatif (p>0.05); S: significatif (p<0.05); OR : odds ratio; IC : intervalle de confiance; test t : test de student.

Notre étude n'a pas démontré une liaison entre l'allongement de l'intervalle QT et l'âge (Tableau XXVI).

5. Répartition des patients selon l'allongement de QT et les associations antipsychotiques

Tableau XXVII : Répartition des patients selon l'allongement de QT et les associations antipsychotiques

Service de psychiatrie CHU de TLEMCEM ; Octobre 2015 – mars 2016

		QT de contrôle		Total (N=84)	Khi ² corrigé	P	Signification	OR	IC :95%
		Normal (N=69)	Allongé (N=15)						
Risperidone + lévomépromazine	Oui	17	1	18	1,42	0,23	NS	0,21	0,02-1,78
	Non	52	14	66					
Risperidone + chlorpromazine	Oui	6	3	9	0,68	0,41	NS	2,6	0,57-11,9
	Non	63	12	75					
Olanzapine+ lévomépromazine	Oui	7	0	7	-	-	-	-	-
	Non	62	15	77					
Olanzapine + chlorpromazine	Oui	2	3	5	3,74	0,05	S	8,37	1,26-55,5
	Non	67	12	79					
Halopéridol+ lévomépromazine	Oui	5	1	6	0,22	0,63	NS	0,91	0,09-8,44
	Non	64	14	78					
Halopéridol + chlorpromazine	Oui	4	0	4	-	-	-	-	-
	Non	65	15	80					
Amisulpride+ lévomépromazine	Oui	3	0	3	-	-	-	-	-
	Non	66	15	81					
Amisulpride+ chlorpromazine	Oui	1	0	1	-	-	-	-	-
	Non	68	15	83					
Aripiprazole+ lévomépromazine	Oui	3	1	4	0,08	0,77	NS	1,57	0,15-16,2
	Non	66	14	80					
Aripiprazole+ chlorpromazine	Oui	1	0	1	-	-	-	-	-
	Non	68	15	83					
Olanzapine+ lévomépromazine+ haloperidol	Oui	0	1	1	-	-	-	-	-
	Non	69	14	83					
Olanzapine+ lévomépromazine+ amisulpride	Oui	1	0	1	-	-	-	-	-
	Non	68	15	83					

NS : non significatif (p>0.05); S: significatif (p<0.05); OR : odds ratio; IC : intervalle de confiance.

On note une relation significative entre l'allongement de QT et l'association Olanzapine + chlorpromazine (Tableau XXVII).

6. Répartition des patients selon l'allongement de QT et les habitudes toxiques

Tableau XXVIII : Répartition des patients selon l'allongement de QT et les habitudes toxiques

Service de psychiatrie CHU de TLEMCEM ; Octobre 2015 – mars 2016

Habitue toxique		QTc contrôle		Total (N=84)	Khi 2	P	signification	OR	IC :95%
		Normale (N=69)	Allongé (N=15)						
Tabac	oui	44	11	55	0,17	0,68	NS	1,56	0,44-5,42
	non	25	4	29					
Alcool	oui	20	7	27	1,05	0,3	NS	2,14	0,68-6,7
	non	49	8	57					
Cannabis	oui	20	5	25	0	1	NS	1,22	0,37-4,03
	non	49	10	59					

NS : non significatif (p>0.05); S: significatif (p<0.05); OR : odds ratio; IC : intervalle de confiance.

Aucune relation entre l'allongement de l'intervalle QT et les habitudes toxiques n'est établie dans notre étude (Tableau XXVIII).

7. Répartition des patients selon l'allongement de QT et le diagnostic

Tableau XXIX : Répartition des patients selon l'allongement de QT et le diagnostic

Service de psychiatrie CHU de TLEMCEM ; Octobre 2015 – mars 2016

Diagnostic	QTc contrôle		Khi ²	P	Signification
	Normal	Allongé			
Schizophrénie	31	5	1,32	0,51	NS
Trouble bipolaire	14	5			
Autres	24	5			

NS : non significatif (p>0.05); S: significatif (p<0.05); OR : odds ratio; IC : intervalle de confiance.

Dans notre étude l'allongement de l'intervalle QT n'est pas significativement lié au type de troubles psychotiques (Tableau XXIX).

8. Répartition des patients selon l’allongement de QT et la génération d’antipsychotique

Tableau XXX : Répartition des patients selon l’allongement de QT et la génération

Service de psychiatrie CHU de TLEMCEM ; Octobre 2015 – mars 2016

		QT de contrôle		Total (N=84)	Khi ² corrigé	P	Signification	OR	IC :95%
		Normal (N=69)	Allongé (N=15)						
ASG + APG	Oui	40	8	48	0	1	NS	0,82	0,27-2,54
	Non	29	7	36					
2APG	Oui	9	1	10	0,06	0,8	NS	0,47	0,05-4,07
	Non	60	14	74					
2ASG +APG	Oui	1	1	2	0,07	0,78	NS	4,85	0,28-82,3
	Non	68	14	82					
2APG+ASG	Oui	1	1	2	0,07	0,78	NS	4,85	0,28-82,3
	Non	68	14	82					

NS : non significatif (p>0.05); S: significatif (p<0.05); OR : odds ratio; IC : intervalle de confiance; APG : antipsychotique de 1^{ère} génération; ASG : antipsychotique de 2^{ème} génération

Dans notre étude, la relation entre l’allongement de l’intervalle de QT et la génération de l’antipsychotique utilisé n’est pas significative (Tableau XX).

9. Répartition des patients selon l’allongement de QT et l’antipsychotique prescrit

Tableau XXXI : Répartition des patients selon l’allongement de QT et l’antipsychotique prescrit

Service de psychiatrie CHU de TLEMCEM ; Octobre 2015 – avril 2016

Antipsychotique		QTc de contrôle		Total (N=84)	Khi2	P	Signification	OR	IC :95%
		Normal	Allongé						
Risperidone	Oui	30	6	36	0,06	0,8	NS	0,86	0.27-2.7
	Non	39	9	48					
Olanzapine	Oui	17	6	23	1,46	0,22	NS	2,03	0.63-6.56
	Non	52	9	61					
Aripiprazole	Oui	4	1	5	0,22	0,63	NS	1,16	0.12-11.16
	Non	65	14	79					
Halopéridol	Oui	9	3	12	0,48	0,49	NS	1,66	0,39-7.07
	Non	60	12	72					
Lévomépromazine	Oui	38	3	41	4,7	0,03	S	2,2	0,05-0,78
	Non	31	12	43					
Chlorpromazine	Oui	17	7	24	2,9	0,08	NS	2,67	0,84-8,47
	Non	52	8	60					
Amisulpride	Oui	5	0	5	-	-	-	-	-
	Non	64	15	79					

NS : non significatif (p>0.05); S: significatif (p<0.05); OR : odds ratio; IC : intervalle de confiance

Les résultats de notre étude ont montré que le lévomépromazine est en relation significative avec l’allongement de l’intervalle QT (Tableau XXXI).

DISCUSSION

DISCUSSION

Notre étude est longitudinale descriptive à visé comparative, effectuée dans le but d'étudier l'impact de l'association des antipsychotiques sur l'allongement de l'intervalle QT. Elle a été réalisée au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, durant une période de 6 mois allant d'Octobre 2015 au Mars 2016 sur un échantillon de 84 patients psychotiques âgés entre 17 -65 ans dont 60 étaient sous une polythérapie antipsychotique et 24 étaient sous une monothérapie antipsychotique avec une prédominance masculine.

Dans notre étude on a pas trouvé une relation significative entre l'allongement de l'intervalle QT et l'association des antipsychotiques ; pour 84 patients on a trouvé 5(5,95%) cas allongés chez les patients sous la monothérapie et 10 (11,9%) cas chez les patients sous la polythérapie ($\chi^2=0,203$, $P= 0,652$) ce qui rejoint certaines études dans la littérature dont on cite :

Mackin and young en 2005 ont fait une étude sur 65 patients 12 patients sous la monothérapie et 53 sous la polythérapie et ils ont trouvé 2 cas d'allongement de QT 1 patient dans chaque groupe ($p =0,08$)⁹⁷

Correll et all en 2009 a Island ont mené une étude sur 111 patients psychotiques ; 73 patients sous monothérapie et 38 traitaient par plusieurs antipsychotiques avec prédominance masculine, et ils ont trouvé 10 cas d'allongement 7 cas chez les patients sous la monothérapie et 3 patients sous la polytherapie⁹⁸

Ramos et al en 2010 trouvaient 10 cas d'allongement ; 3 chez les patients sous monothérapie et 7 chez les patients sous polythérapie à la base ils ont pris 171 patients (34 patients traitaient par un seul antipsychotique et 137 traitaient par plusieurs antipsychotiques).⁹⁹

Par contre d'autres études Coradoo¹⁰⁰ et Nosé¹⁰¹ ont trouvé une relation significative entre l'association des antipsychotiques et l'allongement de l'intervalle QT sur un échantillon de 725 et 2411 patients respectivement.

Les chiffres retrouvés dans la littérature concernant l'association des antipsychotiques et l'allongement de QT sont divergents, ceci est probablement du à la taille des échantillons utilisée dans les études et à la durée (voir annexe 5).

Dans notre étude la majorité des associations prescrites était entre un antipsychotique de 1^{ère} génération et un antipsychotique de 2^{ème} génération (80%) et c'est pour cela qu'on n'a pas pu établir une relation significative entre l'allongement de l'intervalle QT et la génération.

L'analyse nous a montré une relation statistique significative entre l'allongement de l'intervalle QT et la prise d'association d'antipsychotique : Olanzapine+ Chlorpromazine.

Par contre aucune relation n'était établit entre l'allongement de l'intervalle QT et la prise des autres associations.

On a trouvé une relation significative entre l'allongement de QT et la prise de lévomépromazine ce qui rejoint l'étude de Ozeki⁸.

Nos résultats rejoignent les données de la littérature^{7,9,100} sur l'allongement de l'intervalle QT et la dose prescrite ; plus elle est élevée plus le risque d'allongement de l'intervalle QT est élevé^{8,10,98,100-102}.

L'analyse bivariée montrait qu'il n'y a pas de relation entre l'allongement de l'intervalle QT et l'âge, sachant que la moyenne d'âge était $34,83 \pm 10,18$ ans pour les patients sous monothérapie et $37,3 \pm 9,46$ ans pour les patients sous polythérapie avec des extrêmes d'âge de 17 à 54 ans ce qui ne rejoint pas les données de la littérature^{97,101}. Ceci peut être expliqué par la non inclusion des sujets âgés de plus de 65ans dès le départ. Ce choix est justifié par le fait que plus l'âge est élevé plus l'intervalle QT risque d'être allongé.^{7,10}

Dans notre population les 15 cas d'allongement de QT trouvés sont majoritairement des hommes (10 cas), c'est-à-dire, pas de relation entre l'allongement de l'intervalle QT et le sexe. Contrairement aux données des études où ils ont trouvé une relation entre le sexe féminin et l'allongement de QT^{7,8,101,103}, on peut expliquer cette absence de relation par le nombre réduit de femmes incluses par rapport aux hommes qui est probablement expliqué par un mécanisme de protection mis en place par la famille Algérienne pour protéger la femme souffrante de troubles psychotiques ; souvent la famille préfère consulter chez des médecins privés ou faire plusieurs kilomètres pour consulter chez des psychiatres hors wilaya.

On note aussi l'absence d'une relation significative entre l'allongement de l'intervalle QT et les habitudes toxiques (tabac, alcool, cannabis) par contre Nosé a pu établir cette relation dans son étude¹⁰¹.

Dans notre étude l'allongement de l'intervalle QT n'a pas été influencé par le diagnostic sachant que la plupart des études retrouvées recrutaient que des schizophrènes.

Dans notre étude, le seuil utilisé pour considérer un QTc comme allongé est de 450ms chez les hommes et 470 ms chez les femmes, La valeur seuil choisie est conforme aux normes européennes^{9,43}.

Les patients présentaient souvent à l'admission une agitation accompagnée soit de délire et hallucinations dont la prise en charge en urgence nécessitait l'administration de sédatifs soit d'exaltation de l'humeur. Le délai de 1 à 3 jours avant de procéder à l'ECG initial limitait 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. Frimas dans son protocole de surveillance cardiologique a rencontré cette difficulté⁹.

Les patients inclus dans notre étude étaient soit des nouveaux cas ou avaient déjà des antécédents de prise d'antipsychotique 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 plasmatique¹⁰⁴. Soixante jours sont donc suffisants pour éliminer la totalité de ces molécules.

On a choisi le délai de 3 semaine entre l'ECG initial et celui du contrôle parce il est suffisant pour que l'allongement de QT apparait, en plus au bout de trois semaines l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques du médicament est atteint^{53,96}.

Nous avons mesuré l'intervalle QT d'une manière manuelle sous le regard d'un cardiologue. Cette méthode constitue une force supplémentaire et nous a permis d'éviter la mesure automatique de l'intervalle QT, et qui a une faible sensibilité selon l'étude de Blair¹⁰⁵.

Les auteurs concluent que la lecture de l'intervalle QT devrait toujours se faire d'une façon manuelle et idéalement par un cardiologue. Chaumartin dans son étude a montré l'existence d'une différence significative entre les séries de mesures retenues par l'appareil versus celles effectuées par le médecin⁶⁴.

Les difficultés et les contraintes retrouvées dans notre étude limitaient nos résultats :

- La petite taille de notre échantillon ; les patients recrutés étaient soit des nouveaux cas soit en arrêt thérapeutique.
- L'inégalité des deux groupes ; prédominance de la polythérapie par rapport à la monothérapie.
- La courte durée; 6 mois sont insuffisants pour avoir des résultats fiables.

CONCLUSION

CONCLUSION

L'allongement de l'intervalle QT induit par les antipsychotiques était largement étudié dans différentes populations et les antipsychotiques en cause étaient identifiés, mais il y'a un manque de données concernant la polythérapie antipsychotique et l'allongement de cet intervalle.

Le travail de recherche que nous avons effectué dans le but d'étudier l'impact de l'association des antipsychotiques sur l'allongement de l'intervalle QT ,cibler l'association antipsychotique la plus toxique et d'évaluer l'influence des facteurs sociodémographiques et cliniques sur l'intervalle QT, il s'est déroulé au niveau du service de psychiatrie CHU de TLEMCEM sur un échantillon de 84 patients dont 60 étaient sous une polythérapie antipsychotique et 24 sous une monothérapie antipsychotique durant une période de six mois (d'Octobre 2015 au Mars 2016).

Les résultats obtenus ont révélé une absence de relation entre l'allongement de l'intervalle QT et l'association antipsychotique, parmi les 84 patients 15 cas d'allongements ont été observés (10 cas chez les patients traités par plusieurs antipsychotiques). L'association la plus toxique dans notre étude était Olanzapine + Chlorpromazine.

Nous avons constaté que la dose influençait l'allongement de l'intervalle QT qui était détecté chez les patients traitaient par des doses moyennes ou fortes par contre les autres facteurs étudiés n'étaient pas associés à cet allongement.

Il serait souhaitable de faire d'autres études afin de renforcer ces résultats avec un échantillon plus élevé et une durée plus longue.

Recommandations

- Connaitre la liste des antipsychotiques allongeant l'intervalle de QT ;
- Éviter la prescription de plusieurs antipsychotiques allongeant l'intervalle de QT ;
- Etablir un ECG initial avant toute prise de traitement ;
- Refaire à chaque fois un ECG de contrôle.

REFERENCES

REFERENCES

1. Guelfi J, Rouillon F. Manuel de psychiatrie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2007. vol 1. ISBN: 9782294021077.
2. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France). Référentiel de psychiatrie: Psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie. Tours: Presses universitaires François-Rabelais; 2014. 1 vol. (587 (L'Officiel ECN)). ISBN: 9782869063778.
3. Kane JM, Correll CU. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(9):1115–24. doi:10.4088/JCP.10r06264yel.
4. Beaulieu P, Lambert C. Précis de pharmacologie: Du fondamental à la clinique. Montréal: Les presses de l'université de Montréal; 2010. 1 vol. (877. ISBN: 2760620921.
5. Stahl M. psychopharmacologie essentielle: Bases neuroscientifiques et applications pratiques. 1^oédition. paris: Flammarion Médecine Science; 2002. ISBN: 2-257-15566-1.
6. Abdelmawla N. Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 2: Monitoring and prevention. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2006;12(2):100–9. doi:10.1192/apt.12.2.100.
7. Trojak B, Pinoit J, André D, Bonin B, Gisselmann A. Risque cardiovasculaire des antipsychotiques, une surveillance nécessaire de l'intervalle QT. *La presse Medicale Référence*. 2006 ;35(4):699–704. doi:10.1016/S0755-4982(06)74665-6
8. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Ishida N, Horie M, Kunugi H. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(2):401–5. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.01.008.
9. Frimas V, Roberge C, Perroux D, Dauvillier J. Surveillance cardiologique des patients traités par neuroleptiques: Évaluation et évolution d'un protocole hospitalier [Cardiological monitoring of antipsychotic-treated patients: evaluation and evolution of a hospital protocol]. *L'Encéphale*. 2008;34(5):467–76. doi:10.1016/j.encep.2007.06.009.
10. Reilly J, Ayis S, Ferrier I, Jones S, Thomas S. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *THE LANCET*. 2000 Mar 25 ;355:1048.

11. Rioufol M, Vénuat F. Les psychoses. In: Rioufol M, Vénuat F, editors. *L'aide-soignant en Service De Psychiatrie*; Elsevier; 2011. p. 17–26 . <http://www.sciencedirect.com/www.snd11.arn.dz/science/article/pii/B9782294715822000032>.
12. CAMH Centre for Addiction and Mental Health. *Le premier épisode psychotique: Guide d'information*; 2012 . http://www.camh.ca/fr/hospital/health_information/a_z_mental_health_and_addiction_information/psychosis/first_episode_psychosis_information_guide/Pages/fep_types.aspx.
13. Missa J. Le hasard, ferment des psychotropes: HISTOIRE DES SCIENCES. la recherche (n°407). 2007 [accessed 2016 Jan 12];p56. <http://www.larecherche.fr/savoirs/histoire-sciences/hasard-ferment-psychotropes-01-04-2007-81379>.
14. Olié J, Dalery J, Azorin J. *Médicaments antipsychotiques: Évolution ou révolution*. Paris: ETICOM-Acanthe; 2001. XV ; 733. ISBN: 229400891X.
15. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC - Psychiatrie*. 2005 [accessed 2016 Jan 12];2(4):282–299. doi:10.1016/j.emcps.2005.01.001.
16. Pissot L. *Effets indésirables des antipsychotiques: cas particuliers du syndrome métabolique* [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie]. Rouen: Université de Rouen, UFR de médecine et de pharmacie; 2014 [accessed 2016 Jan 12]. <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062093>.
17. Millet B, Vanelle J, Benyaya J, Editors. *Prescrire les psychotropes*; Elsevier; 2014. ISBN: 9782294741760.
18. Couprie C, Lacarelle B, Blin O. Bioéquivalence et équivalence thérapeutique en psychiatrie. *L'Encéphale*. 2004 [accessed 2016 Mar 29];30(2):167–70. doi:10.1016/S0013-7006(04)95428-0.
19. Olié J, Gallarda T, Duaux E. *Psychiatrie*. 2e éd. Paris: Médecine sciences publications-[Lavoisier]; 2012. 1 vol. (XV-478 (Le Livre de l'interne). ISBN: 9782257205018.
20. Lorca P. *Les psychoses*. Montrouge: J. Libbey Eurotext; 2001. ix, 188 (Pathologie, science. Formation). ISBN: 2742003703.
21. Katzung BG. *Pharmacologie fondamentale et clinique*. 9e éd. Padoue, Italie: Piccin; 2006. xiv, 1169. ISBN: 9788829917846.
22. Sende J. *guide pratique de l'ECG*. 2003rd ed. : De Boeck Secundair; 2003. ISBN: 9782843714603.

23. Marieb N. Anatomie et physiologie humaines [adaptation de la 9^e édition américaine]. 9^e édition: Pearson; 2015.
24. Purves D. Neurosciences. 3e éd. Bruxelles: De Boeck Université; 2005. 1 v. (Neurosciences & cognition). ISBN: 2804147975.
25. Claud Ferrazzi. traitements de la maladie de parkinson et recherche; 12/04/2010. <http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/neurosciences/maladies-et-traitements/parkinson/les-traitements>
26. Saoud M, Amato TD. La schizophrénie de l'adulte: Des causes aux traitements. Paris: Masson; 2006. vii, 234 (Collection Les âges de la vie: psychopathologie). ISBN: 9782294013102.
27. Math F, Kahn J, Vignal J. Neurosciences cliniques: De la perception aux troubles du comportement. 1re éd. Bruxelles: De Boeck Université; 2008. 449 p. (Neurosciences et cognition). ISBN: 2804156729.
28. Bordet R. Les récepteurs dopaminergiques centraux: Aspects généraux (Partie I). *Rev Neurol.* 2004 [accessed 2016 Apr 2];160(8-9):862–70.
29. Schulz P. Psychiatrie et neurosciences. Bruxelles: De Boeck; 2012. xiv, 554 (Collection Psychopharmacologie clinique; v. 1). ISBN: 978-2-8041-6893-3.
30. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1988;1(3):179–86. doi:10.1016/0893-133X(88)90012-7.
31. Plaze M. Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques. *L'Encéphale.* 2008;34:237-41. doi:10.1016/S0013-7006(08)75521-0.
32. Ginest D, Paille F, Massol J, Brion N, Martin P. Prescription des psychotropes. Paris: Maloine; 2005. 1 vol. (XV-384. ISBN: 9782224026721.
33. Lorca P. Indications des NAP: Précoces ou tardives ? *L'Encéphale.* 2008 [accessed 2016 Jan 13];34:232-6. doi:10.1016/S0013-7006(08)75520-9.
34. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Effets thérapeutiques des antipsychotiques. In: Franck N, Fromager F, Thibaut F, editors. *Prescrire les antipsychotiques: Propriétés et Modalités D'utilisation*: Elsevier-Masson; 2015. p. 57–100 [accessed 2016 Jan 12]. <http://www.sciencedirect.com/www.sndl1.arn.dz/science/article/pii/B9782294746338000052>.
35. Tribolet S, Paradas C. Guide pratique de psychiatrie. 5e éd. Thoiry: Ed. Heures de France; 2000. 382 p. (Collection réflexes). ISBN: 2853852377.

36. Franck N, Fromager F, Thibaut F, Editors. Prescrire les antipsychotiques: Propriétés et Modalités D'utilisation : Elsevier-Masson; 2015 [accessed 2016 Jan 12].
37. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. BON USAGE DES MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS DANS LE TRAITEMENT DES TROUBLES DEPRESSIFS ET DES TROUBLES ANXIEUX DE L'ADULTE [RECOMMANDATIONS]. france; 2006. http://www.info-depression.fr/dist/_doc/004_reco_antide_presseur_adultes.pdf.
38. Pollet C, Berchot F. Les médicaments psychotropes: Psychiatrie et Santé mentale [Guide d'information]. 4^e édition. paris: psycom; 2014.
39. Gasman I, Allilaire J. Psychiatrie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte. 2e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier, Masson; impr. 2009. 1 vol. (XVIII-446 (Abrégés. Connaissances et pratique). ISBN: 978-2294704765.
40. Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ, Okasha A, Singh B, Stein DJ, Olie J, Fleischhacker WW, Moeller H. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2008;100(1-3):20–38. doi:10.1016/j.schres.2007.11.033.
41. Healy D. Les effets indésirables des antipsychotiques et leur gestion. In: Healy D, editor. *Les médicaments psychiatriques démystifiés* : Elsevier; 2009. p. 29–48 [accessed 2016 Jan 12].
42. Bou Khalil R, Richa S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review. *Clin Neuropharmacol*. 2011 [accessed 2016 Jan 12];34(6):248–255. doi:10.1097/WNF.0b013e31823429a7.
43. Franck N, Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC - Psychiatrie*. 2005 [accessed 2016 Jan 13];2(4):300–339. doi:10.1016/j.emcps.2005.08.001.
44. Senon JL. Les neuroleptiques : Université de Poitiers faculté de Medecine; 2002-2003 [accessed 2016 Jan 13]. <http://senon.pagesperso-orange.fr/Documentation/telechargement/2cycle/moduleD/neuroleptiques.pdf>.
45. Manuelle C. Les 5 fonctions vitales du corps humain: Anatomie-physiopathologie: hématologie, cardiologie, pneumologie, néphrologie et urologie, gastro-entérologie. Rueil-Malmaison (Hauts-de-Seine): Lamarre; 2008. 327 p. ISBN: 9782757300800.

46. Lacombe M. Précis d'anatomie et de physiologie humaines. 30e édition. Rueil-Malmaison: Ed. Lamarre; 2011. 1 vol. (225 (Les fondamentaux). ISBN: 978-2757302736.
47. Joubard M, Bouilland M, Gourdon M, Oller B, Retailleau M, Sauvage E. Guide anatomie-physiologie. 2e édition. Paris, Issy-les-Moulineaux: Elsevier - Masson; 2009. 1 vol. (XIV-155. ISBN: 9782294707698 [accessed 2016 Mar 30].
48. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM, Gray H. Gray's anatomie pour les étudiants. Paris: Elsevier; 2006. xxx, 1111. ISBN: 2842997743.
49. Nguyen SH, Bourouina R, Allin-Pfister A. Manuel d'anatomie et de physiologie. 5e édition entièrement revue et corrigée. [Rueil-Malmaison]: Ed. Lamarre; impr. 2010. 1 vol. (XXXI-421 (Les fondamentaux). ISBN: 9782757303405.
50. Perez-Martin A, Faure S, Schuster-Beck I, Martinez C, Goret L, Dauzat M, Leftheriotis G. Physiologie Cardiovasculaire. In: Traité de médecine vasculaire : Elsevier; 2010. p. 29–59 [accessed 2016 Jan 16]. <http://www.sciencedirect.com/www.snd11.arn.dz/science/article/pii/B9782294709173500022>.
51. Sherwood L. Physiologie humaine. 2e éd. Bruxelles: De Boeck; 2006. xxvii, 629, [105]. ISBN: 2804149137.
52. Jacques Buxeraud, Sébastien Faure, Nicolas Picard. Les interactions médicamenteuses conduisant à des torsades de pointe. *actualités pharmaceutiques*. 2016;55(554):23-27. doi: 10.1016/j.actpha.2015.12.010 [accessed 2016 Apr 1].
53. Timour Q. Pharmacovigilance cardiovasculaire. Cachan, Cedex: EMI; 2006. xiv, 178. ISBN: 2743009160.
54. Silverthorn DU. physiologie humaine: une aproche integrée. 4°. france: Pearson; 2007. ISBN: 9782744072277.
55. Charpentier F, Mercadier J. Introduction à l'électrophysiologie cellulaire cardiaque. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique*. 2012;2012(206):26–9. doi:10.1016/S1261-694X(12)70353-X.
56. Menche N. ANATOMIE PHYSIOLOGIE BIOLOGIE: Abrégé d'enseignement pour les professions de santé. 4^e édition. paris: Maloine; 2011. ISBN: 978-2-224-03076-6.
57. Pocock G, Richards CD. Physiologie humaine: Les fondements de la médecine. Paris: Masson; 2004. xiv, 638. ISBN: 2294010027.

58. Alber H, Dromigny E, Le Hazif L, Nedelec M, Perrus-Lesquibe C, Burgot G. Les troubles du rythme cardiaque liés à la prise de médicaments psychotropes. *Journal de Pharmacie Clinique* (4). dec2010 [accessed 2016 Jan 14];29:183.
59. Waugh A, Wilson KJW, Grant A, Ross JS. *Ross et Wilson - anatomie et physiologie normales et pathologiques*. 11^e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011. xiii, 520. ISBN: 9782294714542.
60. Les ECG. france: Distrimed Le spécialiste du matériel medical en ligne; 2016. http://www.distrimed.com/ecg_medical.php. 50.
61. Fayssol A. *Cardiologie*. Issy-les-Moulineaux: ESTEM; 2007. x, 270 (DCEM). ISBN: 9782843713798.
62. Polkey M, Roberts P. *Cardiologie*. Bruxelles, Paris: De Boeck; 2009. 1vol. (XIV-209). ISBN: 9782804159870.
63. Ginestes J. *L'intervalle QT*. Paris, Berlin, Heidelberg : Springer; 2002. 302 p. ISBN: 2287597069.
64. Chaumartin N, Lukat S, Garriguet P, Urrea P, Lachaux B. Le syndrome du QT long chez les patients psychiatriques chimiorésistants: Prévalence, facteurs de risque, et implications thérapeutiques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2012;170(5):299–305. doi:10.1016/j.amp.2010.04.021.
65. Schuster H, Trappe H, Freys G. *L'ECG sans peine*. 2e édition française remaniée et approfondie. Paris: Médecine-sciences publications-[Lavoisier]; 2011. 1 vol. (IX-317). ISBN: 9782257204134.
66. Milhomme D. L'intervalle QT: Un indice de dangerosité. sauriez-vous le calculer? *Perspective infirmiere*. 2011 [accessed 2016 Mar 27]:45–8.
67. Delacrétaiz E. *Medicaments et qt long: forum med suisse*; 2007. curriculum. <http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/fr/2007/2007-40/2007-40-056.pdf>.
68. Boukhari F, Dorian P, Editors. *Le syndrome du qt long. conférences scientifiques de la division de cardiologie*; mars 2004. Toronto; 2004 (IX). http://www.cardiologieconferences.ca/crus/cardiocdnfr_0304.pdf.
69. Baruteau AE, Baruteau J, Baruteau R, Schleich JM, Roussey M, Daubert JC, Mabo P. le syndrome de QT long congénital: une cause sous-estimée de la mort subite inexpliquée du nourrisson. *Archives de pédiatrie*. 2009 [accessed 2016 Mar 27];16:373–380. doi:10.1016/j.arcped.2008.12.025.

70. Denjoy I, Leenhardt A. Le syndrome du QT long congénital. *AMC Pratique*. 2013 [accessed 2016 Mar 27];(214):15–21.
71. Richard D, Dejean C. allongement du qt et torsades de pointes. *Le moniteur hospitalier*. 2014;(266). <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-hospitalier/article/n-266/allongement-du-qt-et-torsades-de-pointes.html>.
72. Michelsen JW, Meyer JM. Cardiovascular effects of antipsychotics. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(7):829–39. doi:10.1586/14737175.7.7.829.
73. Sekarski N, Boulos T, Di Bernardo S, Lausanne. Medicaments et QT long. *Paediatrica*. 2008;19(4):31–6. <http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/paediatrica/vol19/n4/pdf/31-36.pdf>.
74. Elena Villamañán, Eduardo Armada, Margarita Ruano. Drug-induced QT interval prolongation: Do we know the risks? *MEDICINA CLINICA*. 2015 [accessed 2016 Mar 27];6(144):269–74.
75. Simon WR. Impact of Age and Sex on QT Prolongation in Patients Receiving Psychotropics. *CanJ Psychiatry*. 2015 [accessed 2016 Mar 27];5(60):206–2014.
76. Haffen E. Mort subite des patients schizophrènes: Facteurs prédisposants. *L'Encéphale*. 2007;33:180–6. doi:10.1016/S0013-7006(07)78699-2.
77. M F, D L, C M, L M, A DN, F V, D L, J D, V H. Allongement de l'intervalle QTc et antipsychotiques. supplément à neurone. 2003;8(5):1–30. <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:http://www.synopsys.be/documents/get/6833fdc89066d98a3958c065572ed229.pdf>.
78. Weissenburger J, Davy J. Torsades de pointes. *EMC - Cardiologie-Angéiologie*. 2004;1(2):123–39. doi:10.1016/j.emcaa.2004.03.001.
79. Montastruc P. petit manuel de pharmacovigilance et pharmacologie clinique. france; 2011. prescrire. http://www.fnapsy.org/tc/manuel_pharmacovigilance.pdf?PHPSESSID=7e1980df3631b7e0c347e89df9b2a4b7.
80. Friocourt P, Geffroy C. Effets cardiovasculaires des médicaments non cardiovasculaires chez le sujet âgé. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 2007;7(38):18–29. doi:10.1016/S1627-4830(07)89964-8.
81. Miceli JJ, Tensfeldt TG, Shiovitz T, Anziano RJ, O'Gorman C, Harrigan RH. Effects of high-dose ziprasidone and haloperidol on the QTc interval after intramuscular administration: a randomized, single-blind, parallel-group study in patients with

- schizophrenia or schizoaffective disorder. *Clin Ther.* 2010;32(3):472–91. doi:10.1016/j.clinthera.2010.03.003.
82. Gury C, Laria P. le risque de complication cardiocardiovasculaire lors de la prescription des psychotropes. actualités en hypertension et prévention cardiovasculaire. 2001;13(7):172–77. <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/2263.pdf>.
83. Toyoda T, Terao Y, Oji M, Okada M, Araki H, Fukusaki M. [The Interaction of Low-dose Droperidol, Propofol, and Sevoflurane on QTc Prolongation]. *Masui.* 2015;64(6):580–5.
84. Drolet B, Rousseau G, Daleau P, Cardinal R, Simard C, Turgeon J. Pimozide (Orap) prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current in native cardiac myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2001;6(3):255–60.
85. Gulisano M, Calì PV, Cavanna AE, Eddy C, Rickards H, Rizzo R. Cardiovascular safety of aripiprazole and pimozide in young patients with Tourette syndrome. *Neurol Sci.* 2011;32(6):1213–17. doi:10.1007/s10072-011-0678-1.
86. Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions.* USA: Elsevier; 2006. ISBN: 9780444510051.
87. Hasnain M, Vieweg WVR. QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs.* 2014;28(10):887–920. doi:10.1007/s40263-014-0196-9.
88. Grande I, Pons A, Baeza I, Torras A, Bernardo M. QTc prolongation: is clozapine safe? study of 82 cases before and after clozapine treatment. *Human psychopharmacology: clinical and experimental.* 2011;26(6):397–403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=QTc+prolongation%3A+is+clozapine+safe%3F+Study+of+82+cases+before+and+after+clozapine+treatment>.
89. Ranjbar F, Akbarzadeh F, Ahmadi NM, Abbasnejhad M. Risperidone and corrected QT-interval prolongation in surface electrocardiogram. *Pak J Biol Sci.* 2012;15(10):496–500.
90. Germanò E, Italiano D, Lamberti M, Guerriero L, Privitera C, D'Amico G, Siracusano R, Ingrassia M, Spina E, Calabrò MP, et al. ECG parameters in children and adolescents treated with aripiprazole and risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;51:23–7. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.10.020.

91. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1048–56.
92. Charles Antzelevitch PhD, Serge Sicouri MD. Mechanisms Underlying Arrhythmogenesis in Long QT Syndrome. *Card Electrophysiol Clin (Elsevier)*. 2012 [accessed 2016 Feb 28];4:17. doi:10.1016/j.ccep.2011.12.001.
93. Antoine GM, Emmanuel N, Jean-Emmanuel dLC. Le syndrome du QT long: qu'est ce que c'est? Quels en sont les risque? *Le praticien en anesthésie réanimaton*. 2007 [accessed 2016 Mar 27];2007:260–8.
94. Gury C, Advenier E, Canceil O, Iaria P. allongements de l'intervalle QT et risque de survenue de torsade de pointes chez des patients traités par antipsychotiques. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2002;21(1):47–55. http://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/allongements_de_l_intervalle_qt_et_risque_de_survenue_de_torsade_de_pointes_chez_des_patients_traites_par_antipsychotiques_160124/article.phtml.
95. Barette V. comment composer avec une association de deux médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT? *Le Medecin du Québec*. 2003 [accessed 2016 Mar 27];38(7):93–96.
96. Saravane D, Feve B, Frances Y, Corruble E, Lancon C, Chanson P, maison P, Terra JL, Azorin JM. Elaboration de recommandation pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. *L'Encéphale*. 2009 [accessed 2016 Mar 28];35:330–9. doi:0.1016/j.encep.2008.10.014.
97. Mackin P, Young AH. QTc interval measurement and metabolic parameters in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a preliminary study. *J Clin Psychiatry*. 2005 [accessed 2016 May 11];66(11):1386–91.
98. Correll CU, Frederickson AM, Figen V, Ginn-Scott EJ, Pantaleon Moya RA, Kane JM, Manu P. The QTc interval and its dispersion in patients receiving two atypical antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 [accessed 2016 May 11];259(1):23–7. doi:10.1007/s00406-008-0829-4.
99. Ramos-Ríos R, Arrojo-Romero M, Paz-Silva E, Carballal-Calvo F, Bouzón-Barreiro JL, Seoane-Prado J, Codesido-Barcala R, Crespí-Armenteros A, Fernández-Pérez R, López-Morínigo JD, et al. QTc interval in a sample of long-term schizophrenia inpatients. *Schizophrenia Research*. 2010 [accessed 2016 May 11];116(1):35–43. doi:10.1016/j.schres.2009.09.041.

100. Barbui C, Bighelli I, Carrà G, Castellazzi M, Lucii C, Martinotti G, Nosè M, Ostuzzi G. Antipsychotic Dose Mediates the Association between Polypharmacy and Corrected QT Interval. *PLoS ONE*. 2016 [accessed 2016 May 11];11(2). doi:10.1371/journal.pone.0148212.
101. Nosè M, Bighelli I, Castellazzi M, Martinotti G, Carrà G, Lucii C, Ostuzzi G, Sozzi F, Barbui C. Prevalence and correlates of QTc prolongation in Italian psychiatric care: cross-sectional multicentre study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2015 [accessed 2016 May 11];1–9. doi:10.1017/S2045796015000906.
102. Racine M, Boulanger M, Desharnais K, Coté J, Drolet B. Effets de la prise d'antipsychotiques atypiques sur l'intervalle QT des patients du centre de pédopsychiatrie du centre hospitalier universitaire de QUEBEC. *PHARMACTUEL*. 2011 [accessed 2016 May 11];44(2).
103. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand*. 2003 [accessed 2016 May 11];107(2):85–95. doi:10.1034/j.1600-0447.2003.02078.x.
104. Bouvenot G, Caulin C. Guide du bon usage du médicament. 2e éd. Paris: Médecine sciences publications; 2011. 1 vol. (XVIII-1300. ISBN: 2257204514.
105. Blair J, Scahill L, State M, Martin A. Electrocardiographic changes in children and adolescents treated with ziprasidone: a prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 [accessed 2016 May 15];44(1):73–79. doi:10.1097/01.chi.0000145372.61239.bb.

ANNEXES

Annexe 1 :

Principales caractéristiques pharmacocinétiques des antipsychotiques utilisés en service de psychiatrie CHU Tlemcen

	Délai d'obtention de taux sérique maximal (administration orale)	Biodisponibilité (%)	Temps de demi- vie (h)	La dose quotidienne (mg/J)
Chlorpromazine	2-4 h	10-69	15-30	25-600
Lévomépromazine	1-3 h	50	15-80	25-400
Halopérido	2-6 h	60-70	12-38	1-20
Olanzapine	5-8 h	-	20-70	5-20
Rispéridone	1-2 h	70	4	2-16
Amisulpride	1-4 h	48	18	50-1200
Aripiprazole	3 h	87	75	10-30

Annexe 2

*Principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action prolongée*¹⁵

Classes thérapeutiques et noms des substances	Voie d'administration	Délai d'obtention du taux sérique maximal (prise unique)	Demi-vie	Dose injectée (mg)	Délai séparant deux prises
Penfluridol (Sémap®)	Orale	4-8 heures	4-10 jours	20-60	7 jours
Enantate de fluphénazine (Moditen®)	IM	48 heures	87 heures	25-150	2-3 semaines
Décanoate de fluphénazine (Modicate®)	IM	48 heures	7-10 jours	25-150	3-4 semaines
Enantate deperphénazine (Trilifan Retard®)	IM	12 h -5 jours		50-300	2-4 semaines
Décanoate flupentixol (Fluanxol LP®)	IM	11- 17 jours		20-300 (<80 : antidéficit)	2-3 semaines
Acétate de zuclophenthixol (Clopixol ASP®)	IM	36 heures		50-150	2-3 jours
Décanoate de zuclophenthixol (Clopixol AP®)	IM	1 semaine	19 jours	100-400	2-4 semaines
Palmitate de pipotiazine (piportil L4®)	IM	5-11 jours		25-200	4 semaines
Décanoate d'halopéridol (Haldol Decanoas®)	IM	1-2 jours	3 semaines	50-300	3-4 semaines
Risperidone (Risperdal consta®)	IM	4-6 demaines		25-75	2 semaines

IM : intramusculaire.

Annexe3

Liste des médicaments allongeant le QT avec risque de Tdp. (depuis QTDrugs list)*

Classe	Famille	Médicaments
Antiarrhythmiques (I et III)		-Amiodarone -Disopyramide – Dofetilide - Dronedarone - Flecainide – Ibutilide - Procainamide - Quinidine - Sotalol
Psychotropes	Antipsychotiques Antidépresseurs	-Citalopram –Escitalopram
Les antibiotiques	Les macrolides les quinolones Les antipaludiques	-Clarithromycin -Erythromycin -Azithromycine -Grepafloxacin -Ciprofloxacine -Levofloxacine -Moxifloxacine - Chloroquine - Halofantrine
Gastro-intestinal	Antiémétiques	-Ondansetron – Domperidon
Antifongique		-Fluconazole – pentamidine
Les anesthésiques	Générales Locale	Propofol -Sevoflurane Cocaïne
Anticancéreux		Oxaliplatine- Arsenic trioxide- Vandetanib
	Inhibiteur de la Phosphodiesterase 3	Angrelide – cilostazol
	Opioides	Méthadone
Autres	Inhibiteur de la cholinestérase	Donepezil

*Dernière révision le 7 décembre 2015

Annexe 4 :

Fiche de renseignement**Identification du malade :** -----**Nom et prénom :****Age :****profession :****Sexe :**M F **Adresse :****tel :****Hospitalisé :** **Externe :** **Antécédents :** -----**Hospitalisation** **ANTC chirurgicaux** **ANTC familiaux de maladie cardiaque** **Facteurs de risque :** -----**Maladies associée :**C-v : Diabète : HTA : Déséquilibre électrolytique : Autres :**Médicaments pris actuellement****Habitude toxique :**Tabac alcool drogue **Maladie :** -----**Diagnostic :****La date de diagnostic :**Nouveau cas arrêt thérapeutique plus de 2 mois **Date de début de la prise en charge :****Traitement :** -----**Antipsychotiques prescrits lors de cette consultation :**Monothérapie : bithérapie : trithérapie : plus : **La dose :****Association au :** antidépresseurs antiparkinsoniens autre psychotropes **Suivi :** -----**La date du rendez vous :****Respect des rendez vous :**Oui non : **Prise régulière de traitement :**Oui non : **Changement de traitement :**Oui non : **Ajustement de la dose :**Oui non : **Résultat :** -----**Premier ECG :**

date :

FR=

RR=

QTm=

QTc =

Allongement : oui non : **ECG de control :** date :

FR=

RR=

QTm=

QTc =

Allongement : oui non :

Annexe 5 :
Différentes études sur la polythérapie antipsychotique et l'allongement de l'intervalle QT

Auteurs	Pays	Année	Période	Taille d'échantillon		Moyenne d'Age		Type de trt	QT allongé		Différence
				Mono (H/F)	poly (H/F)	Mono	Poly		Mono	Poly	
Correll et al	Island	2009	8 mois	44/29	25/13	44,5	40,9	Les AP atypiques	7	3	NS
Ramos et al	Espagne	2010		34	137	55,8	55,8	Les AP typiques et atypiques	3	7	NS
Mackin et al	Angleterre	2005	6 mois	53	12	45,3	45,3	Les AP typiques et atypiques	2		NS
Coradoo et al	Italie	2016	3 mois	539	86			Les AP typiques et atypiques	42		S
Nosé et al	Italie	2016	3 mois	2411				Les AP typiques et atypiques			S
Notre étude	Algérie	2016	6 mois	18/6	44/16	34,83	37,3	Les AP typiques et atypiques	5	10	NS

Résumé

Certains antipsychotiques sont connus comme allongeant de l'intervalle QT, ils sont prescrits de plus en plus en association ce qui pourra aggraver l'allongement de cet intervalle.

Notre étude descriptive longitudinale s'est déroulée d'Octobre 2015 à Mars 2016 dans le service de psychiatrie du CHU de TLEMEN et avait pour objectif principal d'étudier l'impact de l'association des antipsychotiques sur l'allongement de l'intervalle QT. Un total de 84 sujets ont été recrutés, 15 cas d'allongement étaient observés. 60 patients étaient sous une polythérapie dont 10 patients présentaient un allongement de l'intervalle QT. Donc il ne semblerait pas avoir de différence significative d'allongement de l'intervalle QT entre les patients traités par plusieurs antipsychotiques et ceux traités par un seul antipsychotique.

L'analyse statistique a montré que l'association Olanzapine et Chlorpromazine était la plus toxique et que l'allongement de l'intervalle QT était sensible à la dose prescrite par contre il était indépendant des autres facteurs étudiés.

A ce jour nous disposons de peu de données concernant l'allongement de l'intervalle QT suite à l'utilisation de plusieurs antipsychotiques alors d'autres études sont nécessaires pour des meilleurs résultats.

Mots clés : antipsychotiques, polythérapie, intervalle QT, ECG.

Abstract

Some antipsychotic drugs are connected with QT interval prolongation; they are more often prescribed in combination which may increase the prolongation of this particular interval.

Our longitudinal descriptive study was conducted from October 2015 to March 2016 in CHU TLEMEN's psychiatric department. The main objective was to study the impact of the combination of antipsychotics on QT interval prolongation. A total of 84 patients were included, 15 cases of elongation were observed. Sixty patients were under polypharmacy of which 10 patients had a prolonged QT interval. Thus, it seems that there is no significant difference in QT interval prolongation between patients receiving more than one antipsychotic and those receiving one antipsychotic.

Statistical analysis showed that the combination Olanzapine + Chlorpromazine was the most toxic and the QT interval prolongation was mediated by prescribed dose but independent from other factors studied.

To this date, we have a few data as far as QT interval prolongation using polypharmacy antipsychotic is concerned, that's why more research should be done to obtain better results.

Keywords: antipsychotics, polypharmacy, QT interval, ECG.

ملخص

تعرف بعض العقاقير مضادات الذهان على انها تعمل على تمديد مجال QT, وقد انتشر وصف أكثر من نوع من هذه المضادات مما قد يؤدي إلى مضاعفة تمديد هذا المجال.

امتدت الدراسة الوصفية الطولية التي اجريناها في مصلحة الأمراض العقلية للمركز الإستشفائي الجامعي بتلمسان, من شهر أكتوبر عام 2015 الى شهر ماي عام 2016 , هدفنا الاساسي منها دراسة تأثير استعمال دوائين مضادين للذهان أو أكثر على تمديد مجال QT. وضع 84 شخصا قيد الدراسة, تم ملاحظة تمديد المجال في 15 حالة. لوحظ تمديد هذا المجال عند 10 أشخاص من اصل 60 مريضا تمت معالجتهم باستعمال دوائين مضادين للذهان أو أكثر. هذا ما يعني عدم وجود اختلاف واضح في تمديد مجال QT بين المرضى الذين تمت معالجتهم بمضاد ذهان واحد والذين عولجوا بمضادين للذهان أو أكثر.

اظهر التحليل الاحصائي أن التركيبة ألونزابين و كلوربرومازين كانت الأكثر ضررا وأن تمديد المجال QT تأثر بالجرعة الموصوفة في حين لم يتأثر بالعوامل الأخرى المدروسة.

الى يومنا هذا, نملك دراسات قليلة في ما يخص تأثير استعمال دوائين مضادين للذهان أو أكثر على تمديد المجال QT, لذلك نحن في حاجة إلى دراسات أخرى للحصول على نتائج أفضل.

كلمات مفتاحية: مضادات الذهان, استعمال دوائين أو أكثر, المجال QT, رسم تخطيط القلب.