



**HAL**  
open science

# Les effets indésirables des antipsychotiques : une étude pharmaco-épidémiologique du risque d'embolie pulmonaire

Sophie Schmidlin

► **To cite this version:**

Sophie Schmidlin. Les effets indésirables des antipsychotiques : une étude pharmaco-épidémiologique du risque d'embolie pulmonaire. Sciences pharmaceutiques. 2010. dumas-00593256

**HAL Id: dumas-00593256**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00593256v1>**

Submitted on 13 May 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE I

FACULTE DE PHARMACIE  
Domaine de la Merci – La Tronche

Année 2010

Thèse n°

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE  
HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Conformément aux dispositions du décret N°90-810 du 10 septembre 1990 tient lieu de

**THESE**

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ÉTAT

**LES EFFETS INDESIRABLES DES ANTIPSYCHOTIQUES : UNE ETUDE  
PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUE DU RISQUE D'EMBOLIE PULMONAIRE**

Par

**Melle Sophie SCHMIDLIN**

Née le 9 novembre 1982 à Belfort

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de Grenoble le 8 avril 2010

Devant le Jury composé de :

Président du jury : Monsieur le Pr Jean Calop

Membres :

Monsieur le Pr Jean-Luc Bosson, Directeur de thèse

Madame le Dr Magalie Baudrant-Boga

Monsieur le Dr Patrice Baro

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.



UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE

UNIVERSITE  
JOSEPH FOURIER  
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**  
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

**Année 2008-2009**

### MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
<b>ALLENET</b>	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU)
<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A / CHU)
<b>BRETON</b>	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
<b>BRIANCON-MARJOLLET</b>	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
<b>CAVAILLES</b>	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>DELETRAZ-DELPORTE</b>	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
<b>DEMEILLIERS</b>	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
<b>ESNAULT</b>	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
<b>GERMI</b>	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU)
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
<b>JOYEUX-FAURE</b>	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
<b>MOUHAMADOU</b>	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
<b>MELO DE LIMA</b>	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
<b>RACHIDI</b>	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RICHARD</b>	Jean Michel	Service Accueil Handicap (Direction)
<b>SOUARD</b>	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I)
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

Mise à jour du 13/05/2009

1



**ENSEIGNANTS ANGLAIS**

<b>COLLE</b> Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
<b>FITE</b> Andrée	Professeur Certifié
<b>GOUBIER</b> Laurence	Professeur Certifié

**ATER**

1 ATER	<b>RECHOUM</b> Yassine	Immunologie / DMBMT
1 ATER	<b>GLADE</b> Nicolas	Biophysique
½ ATER	<b>RUTA</b> Joséphine	Chimie Analytique
1 ATER	<b>NZENGUE</b> Yves	Biologie cellulaire / DMBMT
1 ATER	<b>ELAZZOUZI</b> Samira	Pharmacie Galénique
1 ATER	<b>VERON</b> Jean Baptiste	Chimie Organique
1 ATER	<b>HADJ SALEM</b> Jamila	Pharmacognosie
½ ATER	<b>REINICKE</b> Anne Teresa	Pharmacologie
1 ATER	<b>CHENAU</b> Jérôme	DMBMT
1 ATER	<b>NASER EDDINE</b> Aber	Anglais

**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**DMBMT** : Département Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**IAB** : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

**IBS** : Institut de Biologie Structurale

**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

**LBFA** : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine

**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions





UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE

UNIVERSITE  
JOSEPH FOURIER  
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**  
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

**Année 2008-2009**  
**Mise à jour : le 13 février 2009**

### PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie (CHU SAMU-SMUR)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie (U.V.H.C.I)
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (DBI / CHU)
<b>FAVIER</b>	Alain	Professeur Emérite
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR / CHU)
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>SEVE</b>	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)



UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE

UNIVERSITE  
JOSEPH FOURIER  
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



#### PROFESSEURS ASSOCIES (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie officine
RIEU	Isabelle	Qualitologie (CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (CHU)

#### PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

GAUCHARD	Pierre Alexis	Chimie Inorganique (D.P.M.)
----------	---------------	-----------------------------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
PRAG : Professeur Agrégé  
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

# Remerciements

Au **Pr Jean-Luc Bosson**, pour m'avoir proposé et accompagné tout le long de ce projet. Vous m'avez fait découvrir la complexité des enquêtes épidémiologiques.

Au **Dr Patrice Baro**, pour avoir accepté spontanément de juger mon travail.

Au **Dr Magalie Baudrant**, pour sa disponibilité et sa motivation pour faire partie de ce jury et tout le long de mon internat.

Au **Pr Jean Calop**, pour sa disponibilité sans faille, son accueil et surtout ses enseignements qui m'auront permis de découvrir la « vraie » pharmacie clinique.

Au **Pr Benoit Allenet**, pour sa contribution à la rédaction de l'article et notamment son aide sur la traduction anglaise.

A **Céline**, pour sa patience et sa motivation pour l'analyse statistique.

Aux internes et anciens internes de Grenoble, pour les quelques années que j'ai passées en votre compagnie et les quelques soirées aussi...

Un grand merci tout particulier à **Steph, Claire, Caro et Sophie** (plus vraiment interne mais assimilée) pour beaucoup de choses mais surtout pour les repas du vendredi midi qui rythmaient les semaines. A quand le prochain ?

A **Maxime**, pour m'avoir offert des opportunités durant mon internat, et notamment celui de cette thèse.

A toute **l'équipe du CIC**, j'ai passé une année inoubliable et riche avec vous.

Un merci tout particulier à **Sandrine** pour sa relecture, à **Adeline** qui m'a fait découvrir le pharmacien dans les essais cliniques et à **Matthieu** pour sa spontanéité.

Aux **dindes** et aux **dindons**, oui, parce que j'ai aussi fait quelques soirées avec vous, après en avoir martyrisés quelques-uns en tant que supérieur hiérarchique, donc merci pour votre accueil !

A **Titia et Steph** (et leurs hommes bien sûr), parce que même si vous êtes loin, je sais que je peux toujours compter sur vous.

A **Cyril, Gégé et O'rel**, pour tous les efforts sportifs que nous avons fait ensemble et surtout les bons moments qui les accompagnaient ! J'espère qu'ils nous en restent plein à partager. Mais aussi et surtout, pour vos relectures expertes et votre aide de tous les jours. En un mot merci pour votre soutien infailible tout le long de mon internat et j'espère sincèrement que cela ne s'arrêtera pas là.

Au **Zouzou** et à la **Charlou**, mes nièces adorées, qui grandissent trop vite loin de moi, mais qui resteront toujours mes petits nains.

A **ma sœur**, Cine, qui m'a toujours soutenu. Nous continuerons à nous battre ensemble même si j'espère qu'il ne reste que des bons moments.

A **ma maman**, Bilou, de qui j'ai hérité les bons mais aussi quelques mauvais côtés.

A **mon papa**, Papi, qui subit mes humeurs sans rien dire mais qui n'en pense pas moins.

A **toi**, mon Lolo, pour tout ce que tu m'as apporté, tout ce que tu m'apportes et tout ce que tu m'apporteras encore longtemps, je l'espère... parce qu'avec toi, je n'ai plus peur de partir au bout du monde.



# Table des matières

ABREVIATIONS .....	9
LISTE DES FIGURES .....	10
LISTE DES TABLEAUX .....	10
INTRODUCTION.....	11
<b>PREMIERE PARTIE : LES ANTIPSYCHOTIQUES.....</b>	<b>12</b>
1. GENERALITES .....	13
2. CLASSIFICATION (1).....	13
<b>2.1. Les antipsychotiques de première génération .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2. Les antipsychotiques de deuxième génération .....</b>	<b>16</b>
<b>2.3. Antipsychotiques présents dans la base PREMIER.....</b>	<b>16</b>
3. MODE D'ACTION (3) .....	18
<b>3.1. Principaux mécanismes d'action des APPG.....</b>	<b>18</b>
<b>3.2. Principaux mécanismes d'action des APDG.....</b>	<b>19</b>
4. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DU RISQUE DE MTE SOUS AP .....	20
<b>DEUXIEME PARTIE : RISQUE D'EMBOLIE PULMONAIRE SOUS ANTIPSYCHOTIQUES :ÉTUDE PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUE .....</b>	<b>22</b>
ABSTRACT .....	23
INTRODUCTION.....	24
METHODS .....	25
RESULTS .....	29
DISCUSSION .....	34
<b>TROISIEME PARTIE : DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION.....</b>	<b>37</b>
DISCUSSION GÉNÉRALE .....	38
CONCLUSION .....	40
<b>REFERENCES.....</b>	<b>42</b>

# Abréviations

AP :	Antipsychotiques
APDG :	Antipsychotiques de Deuxième Génération
APPG :	Antipsychotiques de Première Génération
CATIE:	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
DDD :	Defined Daily Dose
DVT :	Deep vein thrombosis
EP :	Embolie Pulmonaire
FDA :	Food & Drug Administration
FGAP :	First generation of antipsychotics
ICD :	International classification of diseases
MTE :	Maladie Thromboembolique
OR :	Odd Ratio
PE :	Pulmonary embolism
SD :	Standard deviation
SGAP :	Second generation of antipsychotics
TVP :	Thrombose Veineuse Profonde
VTE:	Venous thromboembolism

# Liste des figures

FIGURE 1 : STRUCTURE DES DIFFERENTS AP (D'APRES FRANCK (3)) .....	15
FIGURE 2 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ARIPRAZOLE .....	15
FIGURE 3 : STRCUTURE CHIMIQUE DE LA ZIPRASIDONE .....	15
FIGURE 4 : STUDY FLOW DIAGRAMM .....	29

# Liste des tableaux

TABLEAU I: LES ANTIPSYCHOTIQUES INCLUS DANS LA BASE PREMIER .....	17
TABLE II : DOSE RANGES (IN MG).....	27
TABLE III : CHARACTERISTICS OF THE POPULATION.....	30
TABLE IV:PRESCRIPTIONS REPARTITION (WITH PERCENTAGE).....	31
TABLE V : AJUSTED AND NON-ADJUSTED ODD RATIO OF PE.....	33

# Introduction

Depuis l'avènement des médicaments antipsychotiques (AP), la prise en charge des patients atteints de pathologies psychotiques a considérablement changé. Ces patients peuvent désormais envisager une prise en charge moins complexe. Cependant les effets indésirables liés à ces médicaments sont nombreux et peuvent être un frein à leur emploi.

Dans ce contexte, l'objet de notre travail est né de l'apparition de plus en plus fréquente dans la littérature de cas ou d'études rapportant des événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde TVP et embolie pulmonaire EP) chez des patients traités par des médicaments AP.

Aux vues de ces publications et d'une augmentation du panel des AP disponible, une enquête pharmaco-épidémiologique approfondie a été envisagée sur une base américaine de données hospitalières. Cette enquête a cherché à définir si le risque de maladie thromboembolique (MTE) qui semble être décrit, est fonction du médicament AP utilisé mais également s'il existe un effet lié à la dose prescrite.



# **Première partie**

## **Les antipsychotiques**

## 1. Généralités

---

Les antipsychotiques (AP) ou neuroleptiques sont un ensemble de médicaments appartenant à la classe des psychotropes. Ils interviennent dans la prise en charge médicamenteuse des troubles psychotiques dont la schizophrénie et les troubles bipolaires par exemple.

Actuellement et dans le monde anglo-saxon en particulier, c'est le terme AP qui est le plus utilisé et qui supplante celui de neuroleptique.

Dans la suite de nos explications et dans un souci de cohérence avec l'enquête qui sera menée sur une base américaine, nous utiliserons préférentiellement le terme AP.

## 2. Classification (1)

---

Les AP peuvent être globalement scindés en deux classes différentes :

- les AP de première génération (APPG) ou AP conventionnels
- les AP de deuxième génération (APDG) ou AP atypiques.

### 2.1. Les antipsychotiques de première génération

Quatre familles chimiques constituent les APPG, regroupant des structures complexes associant plusieurs cycles à des chaînes de différentes natures:

- les phénothiazines et dérivés (ex chlorpromazine)
- les thioxanthènes (ex flupenthixol)
- les butyrophénones (ex halopéridol)
- les benzamides (ex sulpiride)

#### 2.1.1. Les phénothiazines et dérivés

Elles se caractérisent par un noyau tricyclique : deux cycles benzéniques associés par un atome d'azote et de soufre permettant d'adopter une structure tridimensionnelle proche de celle de la dopamine (figure 1).

La modification de la chaîne latérale (liée à l'atome d'azote) a donné naissance à de nombreux médicaments et détermine leur affinité pour les différents récepteurs (histaminiques, cholinergiques et noradrénergiques).

Cette chaîne latérale permet de constituer différents sous-groupes :

- les phénothiazines aliphatiques (ex la chlorpromazine ou la lévomépromazine)
- les phénothiazines pipéridinées (ex la pipothiazine ou la thioridazine)
- les phénothiazines pipérazinées (ex la fluphénazine).

Plus la chaîne est ramifiée, plus le médicament sera sédatif.

Les dibenzoxazépines, telles que la loxapine ou la carmipramine sont des molécules dont la structure est dérivée des phénothiazines (figure 1).

### **2.1.2. Les thioxanthènes**

Ces molécules dérivent également de la structure phénothiazinique : l'atome d'azote contenu dans le cycle central est remplacé par un atome de carbone (figure 1).

Ils contiennent des molécules telles que le flupenthixol et le zuclopenthixol.

### **2.1.3. Les butyrophénones**

Elles sont constituées d'un cycle benzénique relié à un atome de fluor et à une chaîne très variable (pouvant également contenir des noyaux cycliques).

L'exemple le plus connu est l'halopéridol dont la structure est représentée dans la figure 1, il appartient au sous-groupe à chaîne pipéridinée. La chaîne a 4 carbones associés à une amine tertiaire et cette association est principalement responsable de l'activité de la molécule. Il existe également un autre sous-groupe à chaîne diphenylbutylpipéridine, contenant le pimozide ou le penfluridol (figure 1).

### **2.1.4. Les benzamides**

Ils possèdent une structure particulière dérivée du métoclopramide, une structure méthoxy-benzamide (un neuroleptique utilisé pour ses propriétés antiémétiques). Ils ont des propriétés désinhibitrices et anti-déficitaires et sont représentés par le sulpiride, le tiapride, le sultopride et l'amisulpride. Ce dernier tend à être considéré comme un AP atypique du fait d'une association faible à des symptômes extrapyramidaux (2).

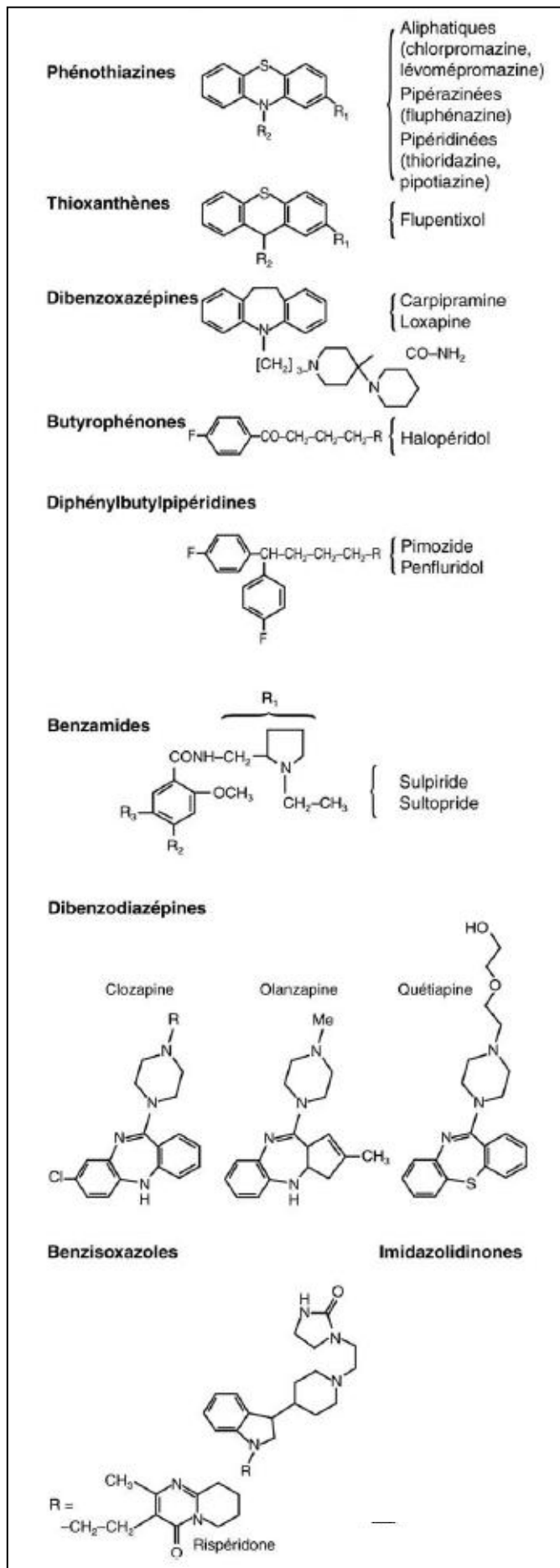


Figure 1: Structure des différents AP (d'après Franck (3))

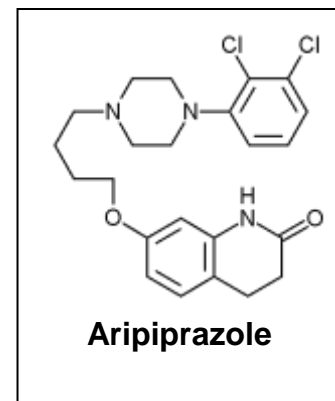


Figure 2: Structure chimique de l'aripiprazole

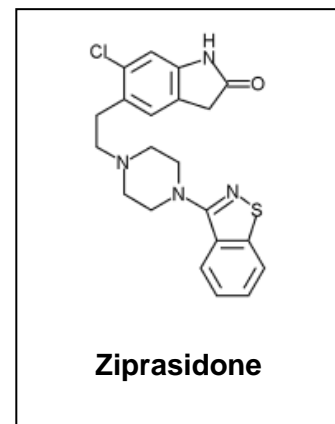


Figure 3: Structure chimique de la ziprasidone



## 2.2. Les antipsychotiques de deuxième génération

Ils sont répartis en quatre groupes :

- les dibenzodiazépines (ex clozapine) : ils possèdent une structure proche des phénothiazines sauf que le cycle central est heptagonal. Trois molécules font actuellement partie de cette famille : la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine (qui n'est pas commercialisée en France).
- les benzisoxazoles (ex rispéridone) : elles sont apparentées aux butyrophénones
- une quinolinone, l'aripiprazole: elle est dérivée d'un sous groupe des butyrophénones, les diphénylbutylpipéridines. (Figure 2)
- Une benzothiazolylpipérazine, la ziprasidone. Elle n'est apparentée à aucune autre structure chimique et possède une structure bicyclique. (Figure 3)

## 2.3. Antipsychotiques présents dans la base PREMIER

Au vu du grand nombre d'AP disponibles, dans cette partie, nous avons listé les différentes spécialités rencontrées dans la deuxième partie de notre travail.

Dans le tableau récapitulatif (tableau I), sont décrits tous les médicaments présents dans l'analyse pharmaco-épidémiologique (et donc dans la base de données PREMIER, dont sont issues les analyses de la deuxième partie), avec leur classe pharmacologique et leurs noms de spécialités.

L'analyse étant basée sur des données de 2006, certains médicaments listés ci-dessous ne sont plus commercialisés en 2010 ni en France, ni aux Etats-Unis : la mesoridazine, la perphenazine, la promazine, la propiomazine, la thioridazine, la trifluoperazine, la triflupromazine et le chlorprothixène.

Certains des médicaments présentés sont des AP à longue durée d'action utilisés par voie parentérale. Pour créer ces médicaments, ce sont principalement des groupes hydroxyles des molécules qui sont estérifiés (Moditen AP®, Modecate®, Trilifan retard® ou Haldol Decanoas®). Pour la rispéridone, elle est injectée dans une solution aqueuse avec un polymère qui est dégradé progressivement (Risperdal Consta®).

**Tableau I: Les antipsychotiques inclus dans la base PREMIER**

Génération	Dénomination commune internationale	Classification chimique	Noms de spécialité (En gras pour la France)
1	<i>chlorpromazine</i>	Phénothiazine aliphatique	<b>Largactil®</b>
1	<i>fluphenazine</i>	Phénothiazine pipérazinée	<b>Moditen®</b> <b>Modécate®</b> Fluphenazine®
1	<i>mesoridazine</i>	Phénothiazine pipéridinée	Serentil®
1	<i>perphenazine</i>	Phénothiazine pipérazinée	<b>Trilifan retard®</b> Trilafon®
1	<i>promazine</i>	Phénothiazine aliphatique	Sparine®
1	<i>propiomazine</i>	Phénothiazine aliphatique	Largon®
1	<i>thioridazine</i>	Phénothiazine pipéridinée	<b>Melleril®</b> Mellaril®
1	<i>trifluoperazine</i>	Phénothiazine pipérazinée	Stelazine®
1	<i>triflupromazine</i>	Phénothiazine aliphatique	Vesprin®
1	<i>halopéridol</i>	Butyrophénone pipéridinée	<b>Haldol®</b> <b>Haldol Decanoas®</b>
1	<i>pimozide</i>	Butyrophénone diphénylbutylpipéridine	<b>Orap®</b>
1	<i>chlorprothixene</i>	Thioxanthène	Taractan®
1	<i>thiothixène</i>	Thioxanthène	Navane®
1	<i>molindone</i>	Benzamide	Moban®
1	<i>loxapine</i>	Dibenzoxazépine	<b>Loxapac®</b>
2	<i>aripiprazole</i>	Dérivés de la quinolinone	<b>Abilify®</b>
2	<i>clozapine</i>	Dibenzodiazépine	<b>Leponex®</b> Clozaril®
2	<i>olanzapine</i>	Dibenzodiazépine	<b>Zyprexa®</b> Symbyax® : association avec la fluoxétine
2	<i>quetiapine</i>	Dibenzodiazépine	Seroquel®
2	<i>risperidone</i>	Benzisoxazole	<b>Risperdal®, Risperdal consta®</b>
2	<i>ziprasidone</i>	Benzisothiazolyl pipérazine	Geodon®

### **3. Mode d'action (3)**

---

Il est utile de rappeler que les AP représentent le traitement majeur de la schizophrénie bien qu'ils soient utilisés également dans d'autres pathologies telles que les psychoses aiguës, les troubles bipolaires, les bouffées délirantes, les troubles obsessionnels compulsifs, certaines manies, les troubles psychotiques et l'agitation dans la démence. D'une manière globale, les AP sont utilisés pour traiter les symptômes psychotiques (délire et/ou importante altération du sens de la réalité de soi).

Les bases biologiques de la schizophrénie demeurent inconnues. Toutefois, la dopamine semble jouer un rôle essentiel dans les différents symptômes.

Le mode d'action principal des AP a été découvert dans les années 1970 : le blocage des récepteurs dopaminergiques et en particulier, le sous-type D2. La conformation structurelle des APPG est effectivement semblable à celle de la dopamine. Ce blocage est responsable de leur activité « antipsychotique » mais également d'une grande partie des effets indésirables.

En effet, les récepteurs dopaminergiques sont impliqués dans quatre voies dopaminergiques cérébrales : la voie mésolimbique, la voie mésocorticale, la voie nigrostriée et la voie tubéro-infundibulaire. Les AP ont des effets plus ou moins marqués sur chaque voie et peuvent agir sur d'autres récepteurs (dont les récepteurs sérotoninergiques). Cela va permettre d'envisager des différences dans leurs indications et surtout dans leurs effets indésirables.

Les neurones dopaminergiques (formant les voies dopaminergiques) sont sous le contrôle de neurones sérotoninergiques : de manière générale, la sérotonine libérée par les terminaisons axonales, se fixe sur les récepteurs des neurones dopaminergiques et inhibent leur libération de dopamine. Des interactions sérotonine-dopamine sont donc possibles.

#### **3.1. Principaux mécanismes d'action des APPG**

Les AP conventionnels agissent par blocage des récepteurs D2. Ils réduisent l'activité dopaminergique de la voie mésolimbique entraînant ainsi l'action thérapeutique, mais ils agissent également sur les trois autres voies. De nombreux effets indésirables sont liés à l'action sur ces voies : les plus connus sont les effets extrapyramidaux (précoces et tardifs) qui sont dus au blocage dopaminergique dans la voie nigrostriée. Par action sur la voie tubéro-infundibulaire, une hyperprolactinémie peut également être la conséquence de l'utilisation des AP.

Certains APPG (phénothiazines aliphatiques et pipéridinées) possèdent des propriétés anticholinergiques qui peuvent contrebalancer les effets extrapyramidaux mais engendrent d'autres effets indésirables (symptômes confusionnels, troubles mnésiques et attentionnels, sécheresse buccale, constipation...). Ils peuvent également agir sur d'autres types de récepteurs comme les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$  (sédation, hypotension orthostatique, palpitations et parfois sialorrhée) et les récepteurs histaminiques H1 (prise de poids et somnolence).

### **3.2. Principaux mécanismes d'action des APDG**

Les APDG sont dit atypiques car ils ont des propriétés qui les distinguent des APPG : ils entraînent moins de symptômes extrapyramidaux et agissent, pour certains, sur les symptômes négatifs. Les APDG sont souvent des antagonistes non seulement des récepteurs dopaminergiques D2 mais également des récepteurs sérotoninergiques 2A (5-HT<sub>2A</sub>).

En conséquence et de manière simplifiée, au niveau des voies nigrostriée, mésocorticale et tubéro-infundibulaire, il existe un effet de concurrence (variable selon la voie) entre le blocage des récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques. Ces phénomènes aboutissent à une diminution voire une absence des effets extrapyramidaux, une amélioration des symptômes négatifs et une diminution de l'hyperprolactinémie (secondaire aux AP).

En revanche, au niveau de la voie mésolimbique, les effets antisérotoninergiques ne renversent pas totalement ceux des effets antidopaminergiques gardant ainsi l'action sur les symptômes positifs des psychoses (hallucinations, délires, etc).

Mais ceci est une vue simplifiée de l'action des AP atypiques qui est souvent bien plus complexe et fait intervenir bien d'autres mécanismes d'action. En effet, la clozapine par exemple, n'a qu'une faible affinité pour les récepteurs sérotoninergiques, mettant en évidence que d'autres mécanismes sont responsables des effets atypiques.

Les caractéristiques pharmacologiques des AP atypiques sont souvent bien différentes d'une molécule à l'autre et ils interagissent avec une multitude de sous-types de récepteurs, ce qui a amené à plusieurs hypothèses sur le mode d'action des AP atypiques : une variation de l'affinité ou de la vitesse d'association-dissociation pour les sous-récepteurs dopaminergiques ou une action sur les récepteurs muscariniques, histaminiques ou du système glutamatergique (4). Et bien que ces propriétés puissent avoir des avantages sur les symptômes qu'ils cherchent à traiter, des effets indésirables sont également la conséquence de leurs actions.



En résumé, les AP atypiques possèdent un effet antidopaminergique responsable de leur effet antipsychotique associé à de nombreux autres effets caractérisés par une réduction importante d'effets extrapyramidaux (5). Ils semblent avoir une meilleure action sur les symptômes négatifs et les formes de psychoses pharmaco-résistantes. La contrepartie est l'apparition d'effets indésirables (6), tels que des effets métaboliques (prise de poids, diabète et dyslipidémie pour la clozapine et l'olanzapine essentiellement), des allongements de l'intervalle QT (ziprasidone) et pour la clozapine, un risque d'agranulocytose. En conséquence, le choix d'un APDG par rapport à un autre est guidé par le profil d'effets indésirables de chacun (7).

#### **4. Revue bibliographique du risque de MTE sous AP**

---

En plus des nombreux effets indésirables connus des antipsychotiques, des cas de MTE sont décrits depuis le début de leur utilisation (8). Cependant initialement, ces effets n'avaient jamais été vraiment reconnus devant la présence de nombreux facteurs de confusion.

En 1997, Walker et al. ont mis en évidence une augmentation du risque d'EP chez les utilisateurs de clozapine par rapport aux ex-utilisateurs (9). Cette étude a été suivie d'autres études (10, 11) et de descriptions de cas (12, 13). En conséquence, le risque d'embolie pulmonaire sous clozapine est signalée dans les données de la Food and Drug Administration (FDA) sur ce médicament (14).

Mais pour les autres médicaments, les conclusions ne sont pas aussi simples. Au début des années 2000, Zornberg et al. ont conduit une étude cas-témoins suggérant une augmentation du risque de MTE lors de la prise d'APPG (15).

Plusieurs études ont suivi pour démontrer l'existence d'un risque de MTE sous antipsychotiques (10, 11, 15-20). Une revue de synthèse de ces études, principalement observationnelles, a été établie par Hägg et al. en 2009 (8). Les conclusions suggèrent effectivement un risque d'augmentation du risque de maladies thromboemboliques sous AP et notamment avec l'utilisation de la clozapine et des APPG. Le risque semble être majoré pendant les trois premiers mois de traitement.

Par contre, le risque ne semble pas clairement défini pour les APDG, autres que la clozapine. Des cas sont rapportés avec la rispéridone et l'olanzapine (8).

Le mécanisme d'action de l'augmentation du risque de MTE sous AP n'est pas encore établi.

Afin de déterminer si le risque de MTE est réellement différent avec chaque AP et s'il existe un effet dose, nous avons réalisé une enquête pharmaco-épidémiologique dont la synthèse est présentée dans la deuxième partie.

## **Deuxième partie**

# **Risque d'embolie pulmonaire sous antipsychotiques :**

## **Étude**

# **Pharmaco-épidémiologique**

**Title:** Antipsychotic drugs and risk of pulmonary embolism

**Authors:** Schmidlin S, Allenet B, Genty C and Bosson JL.

## **Abstract**

---

**Background:** Antipsychotic drugs (AP) expose to several adverse effects. Some case reports describe an increased risk in venous thromboembolism for particular drugs belonging to these drugs.

**Objective:** To examine the association between the risk of pulmonary embolism (PE) and APs use and assess a dose effect risk.

**Design:** Retrospective analysis based on a large American database.

**Setting:** Data from Premier's perspective comparative database on year 2006.

**Patients:** Older than 18 years with at least one prescription of AP.

**Measurements:** A log regression was performed to analyse the relation between PE events and AP use. A dose effect on PE risk was assessed according to quantities administrated and administration routes. Analyses were adjusted for potential confounders: age, sex, Charlson co-morbidity Index, diagnoses of infection-sepsis, inflammatory bowel, psychotic disorders and in or outpatients.

**Results:** Over 28,723,771 patients analysed, 450,951 (1.6%) presented an AP prescription. Haloperidol was the most commonly prescribed (157,667 patients or 35.0%) but atypical APs represented more than 78% of the prescriptions.

The risk of PE was higher in AP users than in the total population (odd ratio=1.2;  $p<0.001$ ). This risk depended on the type of AP used: clozapine was associated with the higher risk of PE. Moreover the risk seemed to be correlated to the increase of dose.

**Limitations:** Data on home prescriptions were not available, potentially underestimating the duration of exposure to AP. The chronology of PE was not well established. Our results didn't include deep vein thrombosis.

**Conclusion:** This study suggests an increased risk of PE during AP treatment, changing with the type of AP and dependent on dose used.

## ***Introduction***

---

Antipsychotic drugs (AP) are commonly prescribed in medicine and psychiatry to manage behavioural and psychological symptoms. They expose to several adverse effects such as haematological or neurological one. They have been described as part of risk of venous thromboembolism (VTE) too (pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT) are two clinical expressions of VTE). VTE is a major health problem in the US: the incidence of VTE was estimated at 600,000 cases per year (21). The overall annual incidence is often underestimated due to missed diagnoses. Consequences are often severe but treatments are available to avoid serious complications (22).

In the 1950s, mainly in Germany, several case reports of thromboembolism among AP users have been published. Since the beginning of the years 2000, these cases were emphasized through new clinical studies (10, 11, 15-17, 19, 20, 23). For example, Zornberg et al.(15) described through an analysis of the UK-based General Practice Research Database, a 7-fold increase in risk of idiopathic thromboembolism in AP users. Their case-control study was conducted in men and women aged less than 60 years old using conventional AP (first generation of AP or FGAP) and free from major risk factors. Other studies were conducted with different types of APs leading to the same conclusion, although the risk seems to differ between drugs (10, 11, 16, 17, 19, 20, 23). In fact some particular drugs like clozapine (12, 24, 25), seem to be more at risk than others. An algorithm is even proposed by Maly *et al.* to assess the risk of VTE and take to preventive measures especially in psychiatric patients (26).

The biological mechanism responsible of the idiopathic thromboembolism is not known yet. Hypotheses have been done such as direct pharmacological effect (an increase in platelet aggregation (27)) or indirect effect (sedation induced by AP leads to less mobility).

As the consequences of venous thromboembolism are often severe, more specific studies targetting the relation between AP and VTE can be useful in prevention strategies.

Some aspects still have to be assessed: are differences between drugs due to fewer spontaneous reports of adverse events, lower use of some drugs or to a actual

difference in the risk of idiopathic thromboembolism (18)? Moreover, is there a link between the AP dose used and the prevalence of thromboembolism events?

These questions led us to conduct an analysis on the relationship between each type of AP, their dose and PE (one of the major complication of venous thromboembolism) according to specific confounders.

## **Methods**

---

Our study was a retrospective epidemiological analysis assessing the prevalence of PE in AP users versus non AP users. It was based on the data collected from the year 2006 in Premier database. Premier's perspective comparative database is a large American clinical and economical database containing the information of about 500 acute care hospitals (28-30). The information includes patient's demographics and characteristics (age, gender, ethnicity...), administrative information, hospital admissions (classification out or inpatients according to the duration of the hospitalisation: less than 24h are outpatients), medical diagnoses codes according to the *International Classification of diseases, ninth revision (ICD-9)*, drug prescriptions, doses dispensed and costs.

### **Participants**

The study population consists in men and women older than 18 years. They were hospitalised, at least once during the year 2006, in a hospital parts of Premier's data collection. All patients with at least one recorded prescription of AP were selected to compare them with patients without prescriptions.

### **Variables: Exposure to AP**

The database contains 21 different types of AP and one fixed association of an AP (olanzapine) with an antidepressant drug (fluoxetine). APs can be separated into FGAPs and second generation of APs (SGAPs) also named atypical AP. Drugs belonging to the first group are, in an alphabetic order, chlorpromazine, chlorprothixene, fluphenazine, haloperidol, loxapine, mesoridazine, molindone, perphenazine, pimozide, promazine, thioridazine, thiothixene, trifluoperazine and triflupromazine. SGAPs are aripiprazole, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone.

To perform all the necessary tests, all AP prescriptions were identified and recoded. For APs the least used (percentage <2% of database's general use), a specific variable named "others", was designed to collate them.

For each patient, the association of APs was examined.

For each AP, total dose of drug prescribed during hospital stay was divided by the total duration of hospitalisation, in order to generate a mean dose per day.

In order to investigate the dose effect on PE, dose ranges were created according to practical guidelines (7), FDA recommendations and the international standard " Defined Daily Dose " (DDD) (31) or quantity of drugs necessary for one day for an adult of 75 kilograms.

Each AP was initially divided into two subgroups according to the route of administration: parenteral or oral.

The repartition in groups is shown in table II:

- Four groups for oral administration: low, usual, tolerated and high doses. The low doses were defined from zero to the smallest dose found to begin a treatment, usual doses from this smallest dose to the DDD value and tolerated doses from the DDD value to the highest dose accepted. Finally, the high doses started from the highest dose. The smallest and the highest doses were selected through the references quoted before.
- Two groups for parenteral administration: low and high doses. DDD value was used to separate these groups. Concerning long-acting drugs, the "DDD" corresponding to a daily value can not be applied directly in most cases because it does not correspond to actual dose administered. Therefore we established a threshold by multiplying the "DDD" by the number of days in the classical interval between injections. This value was used to create groups of haloperidol decanoate, fluphenazine decanoate and risperidone injection.



**Table II : Dose ranges (in mg)**

Name	Oral doses				Parenteral doses	
	Low	Conventiional	Tolerated	High	Low	High
Quetiapine	≤50	50-400*	400*-800	>800	Not applicable	
Haloperidol	≤2	2-8*	8*-40	>40	≤8	>8
					≤150	>150 for decanoate
Risperidone	≤1	1-5*	5*-16	>16	≤25	>25
Olanzapine	≤5	5-10*	10*-20	>20	≤10	>10
Ziprasidone	≤40	40-80*	80*-180	>180	≤40	>40
Aripiprazole	≤10	10-15*	15*-30	>30	≤15	>15
Chlorpromazine	≤25	25-300*	300*-600	>600	≤100	>100
Clozapine	≤25	25-300*	300*-900	>900	≤300	>300
Fluphenazine	≤2,5	2,5-10*	10*-40	>40	≤2.5	>2.5
					≤50	>50 for decanoate
Mesoridazine	≤50	50-200*	200*-400	>400	≤200	>200
Perphenazine	≤6	6-30*	30*-64	>64	≤10	>10
Promazine	≤50	50-300*	300*-800	> 800	≤100	>100
Thioridazine	≤150	150-300*	300*-800	>800	Not applicable	
Trifluoperazine	≤5	5-20*	20*-40	>40	≤100	>100
Triflupromazine	≤60	60-100*	100*-150	>150	≤100	>100
Pimozide	≤1	1-4*	4*-10	>10	Not applicable	
Chlorprothixene	≤50	50-300*	300*-600	>600	≤50	>50
Thiothixene	≤5	5-30*	30*-60	>60	≤30	>30
Molindone	≤25	25-50*	50*-225	>225	Not applicable	
Loxapine	≤40	40-100*	100*-250	>250	Not applicable	

**\*DDD value**

We decided to create 4 groups for oral administration and only 2 groups for parenteral administration in order to assess a risk with very low dose used mostly orally.

When data on dose or route of administration was not available, patients were excluded from the dose-effect analysis.

## Venous thromboembolism

As the International Classification of Diseases (ICD) codes for PE are more sensitive than for DVT codes to assess venous thromboembolism (32, 33), we decided to reduce our search to PE diagnoses. Therefore we expected to increase the sensitivity of our study by avoiding missed diagnoses of DVT. Moreover, PE is life-threatening and is associated with a higher risk of death than DVT (24).

Diagnoses of PE were identified through the ICD, Ninth revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) codes: 415.11: Iatrogenic pulmonary embolism and infarction and 415.19: other in section 415.1 Pulmonary embolism and infarction. All PE's diagnosis occurring in 2006 were selected.

Number of PE according to the use of any AP type was probed and number of PE for each AP dose range was also determined.

As PE is associated with several risk factors (34), we included potential confounders in the analysis, such as age, sex, the Charlson co-morbidity Index (0, 1, and  $\geq 2$ ) (35, 36), diagnosis of sepsis or inflammatory bowel (37), diagnosis of a psychotic disorder and type of hospitalisation (inpatients or outpatients). Psychotic disorders' diagnoses were evaluated through the presence of one of this code: 292 drug-induced mental disorders, 295 schizophrenic disorders, 296 episodic mood disorders, 297 delusional disorders, 298 other nonorganic psychoses and 299 pervasive developmental disorders.

## Data analysis

A comparison of the repartition of the potential confounders in each group was realised. Then several analyses were performed by use of STATA software (version 10.0, Stata corp, College Station, Texas), including adjustment for potential confounders (listed before).

As the prevalence of PE is low (approximately 0.4%(38)), we can use the relative risks estimates (odd-ratio=OR) for our analyse.

First, a matched analysis (logistic regression) explored the association between the diagnoses of PE and the use of any AP. Then we examined the risk for PE according to 1. each type of AP; 2. dose of AP according to the route of administration; 3. number of APs per patient.

Odds ratios are presented with a 95% confidence interval and p values. Level of significance considered was 0.05.

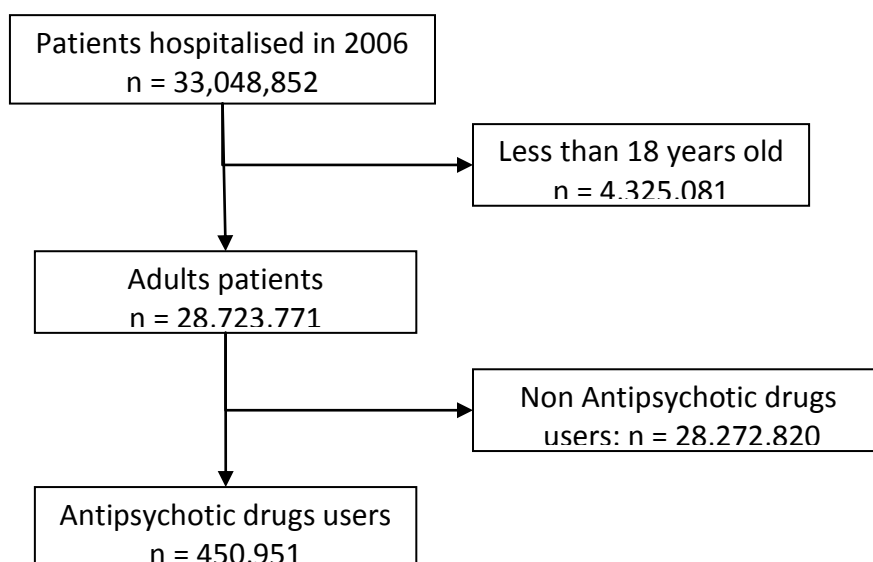
## Role of the funding sources

Sanofi-Aventis provided the database. The funding source had no role in design, analysis, or reporting of the study or in the decision to submit the manuscript for publication.

## Results

---

The database contains 33,048,852 patients hospitalised in 2006, including 28,723,771 patients older than 18. Most of the patients are outpatients (83.9%). APs were prescribed at least once in 450,951 patients (1.6%) (figure 4).



**Figure 2: Study flow diagramm**

The distributions of age, gender, Charlson Index groups, inflammatory bowel, sepsis, diagnoses for psychotic disorder and hospitalisations types are shown in the table III. Mean age is 53.3 years (19.4) for non-AP users and 57.9 years (20.4) for AP users.

**Table III : Characteristics of the population**

Characteristics	Non-AP Users	AP Users	p
<b>Age (years)</b>			
Mean (SD)	53.3 (19.4)	57.9 (20.4)	<0.001
<b>Gender (with 785 unknown)</b>			
Female	63.6%	52.6%	<0.001
Male	36.4%	47.4%	
<b>Charlson</b>			
0	75.5%	39.4%	<0.001
1	12.6%	23.9%	
≥2	11.9%	36.7%	
<b>Inflammatory Bowel</b>	0.3%	0.6%	<0.001
<b>Sepsis</b>	1.8%	13.0%	<0.001
<b>Inpatients</b>	14.9%	91.6%	<0.001
<b>Psychotic disorders' Diagnoses</b>	1.5%	46.0%	<0.001

### Drug prescriptions

Among all APs, haloperidol was the most commonly prescribed with 157,667 patients (35.0%). Table IV shows types of APs and dose ranges.

**Table IV: Prescriptions repartition (with percentage)**

AP \ Doses	Low		Usual		Tolerated		High		Missing data		Overall use	
	<b>Haloperidol</b>	16,603 (27.9)	<b>21,931</b> <b>(36.9)</b>	19,365 (32.6)	1,311 (2.2)	228 (0.4)	157,667 (35.0)		71,423 (56.6)*		54,574 (43.3)*	
<b>Quetiapine</b>	42,271 (29.6)	<b>78,433</b> <b>(54.8)</b>	16,391 (11.5)	5,629 (3.9)	240 (0.2)	142,964 (31.7)		36,139 (36.6)		48,823 (49.5)		316 (0.3)
<b>Risperidone</b>	36,139 (36.6)	<b>48,823</b> <b>(49.5)</b>	9,988 (10.1)	3,280 (3.3)	1,543 (44.1)*	99,890 (22.2)		1,697 (48.4)*		262 (7.5)*		
<b>Olanzapine</b>	19,516 (29.3)	<b>20,466</b> <b>(30.7)</b>	16,735 (25.1)	9,612 (14.4)	326 (0.5)	69,975 (15.5)		4,160 (62.1)*		2,533 (37.8)*		5 (0.07)*
<b>Ziprasidone</b>	5,724 (19.8)	<b>6,979</b> <b>(24.2)</b>	12,115 (41.9)	3,946 (13.6)	122 (0.4)	40,980 (9.1)		14,767 (90.6)*		1,538 (9.4)*		/
<b>Aripiprazole</b>	8,240 (26.5)	<b>6,445</b> <b>(20.7)</b>	11,867 (38.2)	4,429 (14.3)	100 (0.3)	31,130 (6.9)		2,767 (21.6)		8,883 (69.4)		23 (0.2)
<b>Chlorpromazine</b>	2,767 (21.6)	<b>8,883</b> <b>(69.4)</b>	841 (6.6)	295 (2.3)	23 (0.2)	19,330 (4.3)		7,092 (83.2)*		1,436 (16.8)*		1 (0.01)*
<b>Clozapine</b>	121 (2.3)	<b>2,810</b> <b>(53.4)</b>	2,016 (38.3)	283 (5.4)	28 (0.5)	5,366 (1.2)		5,201 (31.7)		6,858 (41.7)		98 (0.3)
<b>Others</b>	5,201 (31.7)	<b>6,858</b> <b>(41.7)</b>	3,738 (22.7)	549 (3.3)	294 (4.5)*	20,457 (4.5)		3,562 (54.7)*		2,661 (40.8)*		
<b>Total</b>												<b>450,951</b>

\* Parenteral doses

The variable “others” contains the use of fluphenazine, perphenazine, promazine, thiothixene, thioridazine, trifluoperazine, loxapine, mesoridazine, molindone, pimozide, chlorprothixene, triflupromazine and the association olanzapine/fluoxetine. Except for this last association, all drugs belong to the FGAP. Clozapine was not included in this group despite a low frequency of use because it was expected to induce PE and we didn't want to include bias in the variable “other”.

Dose or routes of administration were not available in 2,803 cases (0.6%).

A single AP was prescribed in 80.1% of all prescriptions but two APs were prescribed the same day in 17.1% of cases and sometimes 3 or more APs in 2.8%.

Oral route represented 366,538 prescriptions versus 155,846 for parenteral administration.

When we group all the oral administrations, we find 30.2% of low doses, 41.6 % of conventional doses, 20.5% of tolerated doses and 7.5% of high doses. Concerning the class “high doses”, 3 drugs had higher percentage of use than the others: olanzapine, aripiprazole and ziprasidone, almost twice the mean overall percentage.

### **PE events according to AP use**

Concerning PE events, we found 76,814 cases representing 3‰ of the total population. The proportion increased to 8.35‰ (or 3764 events in the 450,951 patients) in the AP users' population. The odd ratio adjusted on potential confounders was estimated at 1.2 ( $p < 0.001$ ).

EP frequencies varied from 10.0‰, [9.5-10.5] for haloperidol to 4.0‰, [3.2- 4.9] for the group “others”. PE odd ratios (adjusted or not) for each drug are exposed in table V.

For oral administration, odd-ratios began at 1.07 ( $p = 0.04$ ) for “low dose” to 1.40 ( $p < 0.001$ ) for “high dose” and for parenteral administration, “low dose” were associated to a risk of 1.18 ( $p < 0.001$ ) and “high dose”, 1.43 ( $p < 0.001$ ).

For the association, the risk associated with one or two APs at the same time was quite the same (OR=1.2;  $p < 0.001$ ) but for 3 AP or more, the odd-ratio was 0.89 with a non-significant p-value.

**Table V : Ajusted and non-adjsted odd ratio of PE**

		Unadjusted OR			Adjusted OR*		
		OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<b>Use of AP</b>		3.25	[3.14 – 3.36]	< 0.001	1.20	[1.15 - 1.24]	< 0.001
<b>Use of :</b>	Haloperidol	3.84	[3.65 – 4.03]	< 0.001	1.17	[1.11 - 1.24]	< 0.001
	Quetiapine	2.54	[2.38 – 2.71]	< 0.001	1.00	[0.94 - 1.07]	0.97
	Risperidone	3.17	[2.96 – 3.39]	< 0.001	1.16	[1.08 - 1.24]	< 0.001
	Olanzapine	2.97	[2.73 – 3.24]	< 0.001	1.13	[1.03 - 1.23]	0.01
	Ziprasidone	2.38	[2.10 – 2.69]	< 0.001	1.28	[1.13 - 1.46]	< 0.001
	Aripiprazole	1.80	[1.53 – 2.11]	< 0.001	1.05	[0.89 - 1.24]	0.56
	Chlorpromazine	3.67	[3.18 – 4.24]	< 0.001	1.23	[1.06 - 1.42]	0.01
	Clozapine	2.59	[1.87 – 3.58]	< 0.001	1.54	[1.11 - 2.13]	0.01
	Others	1.48	[1.19 – 1.84]	< 0.001	0.72	[0.57-0.89]	0.003
<b>Oral administration</b>	Low dose	3.84	[3.62 – 4.08]	< 0.001	1.07	[1.00 - 1.15]	0.04
	Usual dose	3.02	[2.85 – 3.20]	< 0.001	1.22	[1.14 - 1.30]	< 0.001
	Tolerated dose	2.10	[1.90 – 2.31]	< 0.001	1.31	[1.17 - 1.47]	< 0.001
	High dose	2.23	[1.91 – 2.61]	< 0.001	1.40	[1.16 - 1.68]	< 0.001
<b>Parenteral administration</b>	Low dose	3.22	[3.00 – 3.46]	< 0.001	1.18	[1.08-1.29]	<0.001
	High dose	4.20	[3.89 – 4.53]	< 0.001	1.43	[1.29-1.58]	<0.001

\* **adjusted on potential confounders: age, sex, Charlson co-morbidity Index** (myocardial infarction, congestive heart failure, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, dementia, chronic pulmonary disease, connective tissue disease, ulcer disease, mild liver disease, diabetes without complications, diabetes with complications, hemiplegia, moderate or severe renal disease, malignancy, moderate or severe liver disease, metastatic solid tumor, AIDS), **diagnoses of infection-sepsis, inflammatory bowel, psychotic disorders and in or outpatients.**



## Discussion

---

Our study is a general representation of the AP use showing that nowadays SGAP are more prescribed than FGAP. In fact, by addition of all SGAP used, we obtain a percentage of more than 78%. Two in the first APs used, quetiapine and risperidone belong to the SGAP, representing more than half of the prescriptions. This repartition was shown in several other studies (39-41) and demonstrates a change in prescriptions practice. Furthermore most of orally APs are used in proper dose range. The class “high doses” of olanzapine has the higher percentage in this category. It was already described in an other study (42), revealing the fact that the recommended dose may not adequately reflect the needs. According to our study, two others drugs are frequently used at high doses, ziprasidone and aripiprazole. Same conclusion might be applied to these drugs.

Through this description of AP use we can assess the main objective of our study: there is an increased risk of PE in patients treated with APs (odd-ratio=1.2,  $p < 0.001$ ). By looking specifically at each type of AP, we find differences in terms of PE risk (except for quetiapine and aripiprazole).

The PE risk seems to be the highest with clozapine after adjustment on the potential confounders (OR=1.54,  $p = 0.01$ ). The lower significance may be due to a lower frequency of clozapine use.

Furthermore for haloperidol, risperidone and ziprasidone, the risk is highly significant. However, the class “others” containing a majority of FGAP is not associated with an increased risk.

VTE following AP use was already described (10, 11, 15-17, 23). Drugs associated with this increase are clozapine and FGAP (8), especially phenothiazines. Walker *et al.* first described death induced by PE among current clozapine users (9).

In our case, we don't have a significant result for FGAP grouped in our class, 'others'. Only, haloperidol, a high-potency FGAP is associated with an increased risk of PE.

In the SGAPs, clozapine (17), risperidone and olanzapine (10), which have been also already incriminated in previous studies, are, here, associated with greater increase in PE risk. Quetiapine and aripiprazole don't show significant results and were not yet incriminated in the literature either. On the contrary, our study points out a risk for ziprasidone, with a highly significant result. Finally, we demonstrated that risks are different according to the drug used.

We can try to explain the slight differences compared to others studies by two interdependent hypotheses. All previous studies quoted have been conducted before 2005.

First a change in physicians' practices, because of first alerts, could have led to a change in risk observed in our study for FGAPs. Concerning SGAPs, there is an inconsistency in published data which may not have warned physicians.

This lead to the second hypothesis: there is a change in the availability of the drugs and thereby changes in AP use repartition. For example, Zornberg *et al.* could not analyze SGAPs in their study as there was a lack of data for these drugs (15).

This increase in the use of SGAPs (shown before) can be explained as they are often perceived as more effective and might be less at risk of side effects compared to FGAP. However some studies do not support these conclusions: the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) study (43) found that some SGAP (risperidone, quetiapine and ziprasidone) and a first generation agent (perphenazine) were comparably effective for patients with schizophrenia. Results of our study highlight the fact that SGAPs can also cause severe side effects as PE. It is in accordance with the results of Liperoti *et al.*(10), reporting a 2-fold increase in VTE in elderly users of SGAPs.

Besides the fact that the risk varies depending on the drug, we described an innovative increased risk related to the dose of AP used. For each route of administration, the adjusted relative risk rises with the increase of the dose of AP. Low doses have the lowest risk of PE.

One last point has to be emphasizing. According to our results, there is no identified over-risk by the use of a combination of AP. This has to be taken carefully as the simultaneous use of APs is not usual. Nevertheless, this practice should be better documented before doing the association (44).

If we try to find some explanations to these results according to the previous hypotheses done on the biological relation between AP and EP, we can highlight several points. The hypothesis involving the role of sedation in the AP increased risk of PE is not confirmed by our results. Indeed, although all APs have potential sedative effect, it is quite variable depending on the drug. For example, quetiapine use does not seem to be associated with a risk of PE, whereas its sedative effect is relatively common, although it may decrease over time. In contrast, ziprasidone is rarely involved in the sedative effects although the risk of PE is significant here.

Similarly the hypothesis of increased platelet aggregation leads to arterial effects, due to activation of serotonin receptor 2A (5-HT<sub>2A</sub>). But given the mechanisms of action of various APs, aripiprazole and quetiapine, which act on these receptors 5-HT<sub>2A</sub> do not increase significantly PE. Moreover Axelsson's work shows no increase in platelet aggregation for haloperidol, olanzapine and risperidone (27).

The study present some limits. First we restricted the study to PE but it was too hazardous to ascertain the diagnostic of VTE in the database. Our results might have been different for some drugs if we had taken into account DVT.

Secondly, there is a problem in the proof of causality between the prescription of AP and the diagnosis of PE due to absence of temporal sequence. This is a major limit to our results. However each AP has the same probability of being influenced by lack of data. Moreover, it seems unlikely that patients hospitalized with EP are prescribed systematically an AP. This is why a difference in the risks found with each AP can not be explained by this bias.

Finally we can not explain if this variability is due to pharmacological causes or to a difference in patients' conditions. We detected all types of PE registered in the database; we can not take into account previous episodes of VTE, inherited risks factors (haematological disorders) or other treatments influencing VTE (oral contraceptive for example). We can tell that patients taking APs were in worse conditions than others as we can see with the repartition of the Charlson index: 36.7% of AP users were in class 2 or more, whereas only 11.9% in non-users.

Nevertheless, odd ratios describe an increase risk of PE with AP use adjusted on several potential confounders taking into account many of acquired diseases known as risk factors (8).

This study is a retrospective pharmaco-epidemiological one which can miss potential confounders in the analysis but our results are adjusted on several of these factors to ensure minimum bias.

The results of the present study show a moderate but statistically significant increase in risk of PE among AP users after adjustment on potential confounders. The risk is changing with the different types of AP. We described an innovative relationship between the risk of EP and the AP dose used. Further studies are required to confirm the relationship and especially to explain the mechanism.

**Troisième partie**

**Discussion générale**

**Et**

**Conclusion**

## *Discussion générale*

---

En France, la consommation de médicaments psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques, AP et antidépresseurs pour l'essentiel) est plus importante que dans les pays limitrophes (Allemagne, Belgique, Espagne, Italie). En 2003, ils arrivaient au deuxième rang des spécialités les plus prescrites après les antalgiques (45). Il faut toutefois temporiser cette donnée puisque la consommation d'AP spécifiquement ne semble pas être différente de celles des autres pays.

Une estimation dans le cadre du plan de santé national « Psychiatrie et santé mentale » (46), montre qu'il y aurait entre 300 000 à 500 000 personnes adultes atteintes de psychoses délirantes chroniques en France dont 200 à 250 000 schizophrènes, d'où une consommation d'AP non négligeable.

Les médicaments présentés dans l'étude sont pour certains disponibles en France (voir tableau I) et l'augmentation du risque d'EP décrite dans l'article doit également être prise en compte dans les pratiques cliniques françaises.

Ce risque a déjà été décrit sporadiquement par d'autres équipes, mais le mécanisme en cause n'est pas encore clairement élucidé. Des hypothèses ont cependant été formulées.

Premièrement toutes les conditions amenant à une diminution de la mobilisation et de fait à une stase veineuse peuvent être des causes de MTE. Des facteurs inhérents à certains effets indésirables généraux des AP ont donc été mis en cause : l'immobilisme induit par la sédation ou l'obésité. L'obésité entraîne également une diminution de l'activité fibrinolytique.

Dans l'étude, nous avons montré que les médicaments les plus sédatifs ne sont pas forcément ceux associés à un risque majeur d'EP. De même, certaines études ont pris en compte l'indice de masse corporelle dans leurs analyses et ont quand même démontré un risque accru d'évènement thromboembolique (15, 47). Bien sûr le syndrome métabolique qui peut être induit par la prise des AP peut être suspecté.

D'autres effets biologiques font également partie des hypothèses avancées pour expliquer les effets vasculaires des AP : une élévation des anticorps antiphospholipides, une agrégation plaquettaire accrue, une hyperprolactinémie et une hyperhomocystéinémie.

Des taux élevés d'anticorps antiphospholipides ont été détectés chez des patients psychotiques non traités par AP (8) et nous avons montré que certains médicaments associés à un risque élevé d'EP dans notre étude n'augmentaient pas l'agrégation plaquettaire, limitant la démonstration de ces deux premières hypothèses. Nous avons décrit dans la première partie un des effets indésirables des AP, l'hyperprolactinémie,

mais en plus cet effet est un cofacteur de l'activation plaquettaire. Cependant l'activation plaquettaire est liée à des thromboses artérielles plus que veineuses et la clozapine, l'un des médicaments les plus risqués en termes d'EP, n'est pas associée à une hyperprolactinémie.

Enfin l'hyperhomocystéinémie semble plus reliée à un mode de vie particulier des psychotiques (fumeurs, consommation importante de thé et de café, mauvais équilibre alimentaire) qu'à la consommation d'AP (48).

Ceci nous amène à prendre en considération d'autres hypothèses.

Les risques ne sont-ils pas induits par la pathologie psychiatrique elle-même ? Les patients psychotiques consomment des AP mais parallèlement, ils peuvent subir des contraintes physiques comme la contention. Plusieurs décès par EP ont été décrits chez des patients psychotiques avec contention physique et AP, il devient alors impossible de définir exactement la cause de l'EP (8). Mais il ne semble pas logique que les risques varient selon les médicaments si c'est uniquement l'immobilisme induit par la contention qui est en cause.

Il apparaît donc finalement que le mécanisme reliant l'utilisation d'un AP à l'augmentation du risque d'EP n'est pas clairement élucidé et que toutes les hypothèses devront encore être étayées par des études cliniques bien conduites.

Dans ce contexte, il apparaît donc nécessaire que les professionnels en charge de ces patients, dont le pharmacien clinicien, aient à l'esprit les autres facteurs pouvant intervenir sur le risque d'embolie pulmonaire. Outre les facteurs de risque constitutionnels (comme le facteur V Leiden, les mutations du gène de la prothrombine ou les déficits en protéine C et S), certains médicaments comme les traitements hormonaux substitutifs et les contraceptifs oraux, peuvent être considérés comme des facteurs de risque thromboembolique. Les associations de ces médicaments sont donc à prendre en compte. De plus, nous avons décrit une augmentation du risque d'EP en fonction de la dose d'AP prescrite. Le pharmacien clinicien devra donc être attentif aux médicaments pouvant intervenir sur le métabolisme d'élimination des AP. En effet, la plupart de ces médicaments nécessitent une métabolisation par les cytochromes P450 (1A2, 3A4 et surtout 2D6) pour être éliminés. Les inhibiteurs de l'isoenzyme 2D6 comme les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (fluvoxamine, paroxétine ou fluoxétine) entraînent une augmentation des taux sanguins de nombreux AP (3).

Les facteurs pouvant influencer le risque d'embolie pulmonaire sous AP sont donc importants à considérer lors de l'instauration d'un traitement par AP.

**THESE SOUTENUE PAR :** Melle Sophie SCHMIDLIN

**TITRE :** LES EFFETS INDESIRABLES DES ANTIPSYCHOTIQUES : UNE ETUDE PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUE DU RISQUE D'EMBOLIE PULMONAIRE

## **CONCLUSION**

---

Les antipsychotiques (AP) sont des médicaments utilisés depuis la deuxième partie du XXème siècle. Par l'amélioration de la connaissance de leur mécanisme d'action, de nouvelles pistes thérapeutiques ont pu être exploitées visant à limiter les effets indésirables majeurs rencontrés avec les premiers. En effet, les AP agissent sur un grand nombre de récepteurs cérébraux et malgré une efficacité importante sur les troubles psychotiques, un grand nombre de patients arrêtaient leur traitement suite aux effets indésirables jugés inacceptables (tels que les syndromes extrapyramidaux).

Par l'avènement des AP atypiques, de nombreux effets indésirables ont pu être contrôlés et permettent ainsi d'envisager une meilleure observance des patients.

Pourtant, d'autres effets indésirables peuvent encore modifier la balance bénéfique/risque des AP.

Grâce à une enquête épidémiologique conduite sur une base nord-américaine de données hospitalières, nous avons cherché à évaluer les effets thromboemboliques de ces traitements qui sont de plus en plus incriminés dans des affections vasculaires.

Notre étude a permis de démontrer chez un grand nombre de patients (population de 28 millions de patients majeurs), que la prise d'un AP entraînait un risque accru d'embolie pulmonaire, risque modéré mais statistiquement significatif (OR=1,2 ;  $p < 0,001$ ). L'analyse a été ajustée sur un grand nombre de facteurs de confusion.



De plus, nous avons décrit que ce risque est variable selon les spécialités. Le risque est maximal avec la clozapine, comme cela est déjà spécifié dans les recommandations.

Un des autres apports de notre étude, est la description d'une relation dose-effet, aussi bien en administration orale qu'en parentérale. Les plus petites doses entraînent une augmentation du risque d'embolie pulmonaire moindre que les plus importantes. (OR pour les doses orales faibles =1.07 (p=0.04) contre 1.4 (p<0.001) pour les doses élevées ; pour la voie parentérale, respectivement OR=1.16 (p<0.001) contre 1.44 (p<0.001))

Notre étude présente cependant quelques limites : la notion d'exposition aux AP est mal définie et nous ne pouvons pas faire de lien entre une exposition récente ou chronique avec le risque d'EP. De plus, les antécédents thromboemboliques des patients ainsi que d'autres facteurs de risque d'embolie pulmonaire n'ont pas tous été pris en compte. Les mécanismes d'action en cause dans la relation EP-AP restent à définir et de ce fait des études prospectives évaluant cette relation sont encore nécessaires pour affiner les hypothèses.

Les AP étant des médicaments fréquemment prescrits par les psychiatres et les médecins généralistes, une attention particulière aux facteurs de risque de maladie thromboembolique doit être portée au vu de nos résultats.

#### **VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le

#### **LE DOYEN**

Professeur Renée GRILLOT

#### **LE PRESIDENT DE THESE**

Professeur Jean CALOP

# Références

1. **Franck N, Thibaut F.** Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC-Psychiatrie*. 2005;282-99.
2. **Curran MP, Perry CM.** Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs*. 2001;61(14):2123-50.
3. **Stahl SM.** Neuroleptiques et antipsychotiques. In: Flammarion, ed. *Psychopharmacologie essentielle*; 2008.
4. **Bordet R.** Neuroleptiques ou antipsychotiques? Typiques ou atypiques? *La lettre du pharmacologue*. 2004;18(3):81-86.
5. **Burns MJ.** The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001;39(1):1-14.
6. **Franck NT, F.** Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC- Psychiatrie*. 2005(4):300-339.
7. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *Journal of clinical psychiatry*. 2003;64(supplement 12):21-51.
8. **Hagg S, Jonsson AK, Spigset O.** Risk of venous thromboembolism due to antipsychotic drug therapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(5):537-47.
9. **Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ.** Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology*. 1997;8(6):671-7.
10. **Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G.** Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med*. 2005;165(22):2677-82.
11. **Hagg S, Bate A, Stahl M, Spigset O.** Associations between venous thromboembolism and antipsychotics. A study of the WHO database of adverse drug reactions. *Drug Saf*. 2008;31(8):685-94.
12. **Hagg S, Spigset O, Soderstrom TG.** Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet*. 2000;355(9210):1155-6.
13. **Wolstein J, Grohmann R, Ruther E, Hippus H.** Antipsychotic drugs and venous thromboembolism. *Lancet*. 2000;356(9225):252.
14. **FDA.**-URL:<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>- janvier 2010.
15. **Zornberg GL, Jick H.** Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet*. 2000;356(9237):1219-23.

16. **Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, et al.** Association between antipsychotic drugs, antidepressant drugs and venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007;21(6):643-50.
17. **Hagg S, Spigset O.** Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs.* 2002;16(11):765-76.
18. **Thomassen R, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR.** Antipsychotic drugs and venous thromboembolism. *Lancet.* 2000;356(9225):252.
19. **Hamanaka S, Kamijo Y, Nagai T, et al.** Massive pulmonary thromboembolism demonstrated at necropsy in Japanese psychiatric patients treated with neuroleptics including atypical antipsychotics. *Circ J.* 2004;68(9):850-2.
20. **Kamijo Y, Soma K, Nagai T, Kurihara K, Ohwada T.** Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone and conventional phenothiazines. *Circ J.* 2003;67(1):46-8.
21. **Weinmann EE, Salzman EW.** Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1994;331(24):1630-41.
22. **Snow V, Qaseem A, Barry P, et al.** Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2007;146(3):204-10.
23. **Thomassen R, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR.** Antipsychotic medication and venous thrombosis. *Br J Psychiatry.* 2001;179:63-6.
24. **Ihde-Scholl T, Rolli ML, Jefferson JW.** Clozapine and pulmonary embolus. *Am J Psychiatry.* 2001;158(3):499-500.
25. **Knudson JF, Kortepeter C, Dubitsky GM, Ahmad SR, Chen M.** Antipsychotic drugs and venous thromboembolism. *Lancet.* 2000;356(9225):252-3.
26. **Maly R, Masopust J, Hosak L, Konupcikova K.** Assessment of risk of venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;62(1):3-8.
27. **Axelsson S, Hagg S, Eriksson AC, Lindahl TL, Whiss PA.** In vitro effects of antipsychotics on human platelet adhesion and aggregation and plasma coagulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(8):775-80.
28. **Schneeweiss S, Seeger JD, Landon J, Walker AM.** Aprotinin during coronary-artery bypass grafting and risk of death. *N Engl J Med.* 2008;358(8):771-83.
29. **Hauptman PJ, Schnitzler MA, Swindle J, Burroughs TE.** Use of nesiritide before and after publications suggesting drug-related risks in patients with acute decompensated heart failure. *Jama.* 2006;296(15):1877-84.

30. **Main ML, Ryan AC, Davis TE, Albano MP, Kusnetzky LL, Hibberd M.** Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent (multicenter registry results in 4,300,966 consecutive patients). *Am J Cardiol.* 2008;102(12):1742-6.
31. **WHO Collaborating Center for Drug Statistics and Methodology** web site - URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) - janvier 2010.
32. **White RH, Brickner LA, Scannell KA.** ICD-9-CM codes poorly identified venous thromboembolism during pregnancy. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(9):985-8.
33. **Casez P LJ, Sevestre MA, Haddouche M, Courtois X, Mercier S, Lewandowski E, Fauconnier J, François P, Bosson JL.** ICD-10 hospital discharge diagnosis codes were sensitive for identifying pulmonary embolism but not deep vein thrombosis. *journal of clinical epidemiology.* in press.
34. **Tapson VF.** Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008;358(10):1037-52.
35. **Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.** A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
36. **Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al.** Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care.* 2005;43(11):1130-9.
37. **Kyrle PA, Eichinger S.** Deep vein thrombosis. *Lancet.* 2005;365(9465):1163-74.
38. **Stein PD, Beemath A, Olson RE.** Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol.* 2005;95(12):1525-6.
39. **Alessi-Severini S, Biscontri RG, Collins DM, Kozyrskyj A, Sareen J, Enns MW.** Utilization and costs of antipsychotic agents: a Canadian population-based study, 1996-2006. *Psychiatr Serv.* 2008;59(5):547-53.
40. **Aparasu RR, Bhatara V.** Antipsychotic use and expenditure in the United States. *Psychiatr Serv.* 2006;57(12):1693.
41. **Aparasu RR, Bhatara V, Gupta S.** U.S. national trends in the use of antipsychotics during office visits, 1998-2002. *Ann Clin Psychiatry.* 2005;17(3):147-52.
42. **Citrome L, Volavka J.** Optimal dosing of atypical antipsychotics in adults: a review of the current evidence. *Harv Rev Psychiatry.* 2002;10(5):280-91.
43. **Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al.** Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353(12):1209-23.

44. **Aparasu RR, Jano E, Bhatara V.** Concomitant antipsychotic prescribing in US outpatient settings. *Res Social Adm Pharm.* 2009;5(3):234-41.
45. **Briot M.** Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes: Assemblée Nationale; 2006. <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i3187.asp>.- Février 2010
46. **Ministère français de la santé** - URL: Dossier Le plan Psychiatrie et santé mentale: <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/> - mars 2010.
47. **Parkin L, Skegg DC, Herbison GP, Paul C.** Psychotropic drugs and fatal pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003;12(8):647-52.
48. **Reif A, Schneider MF, Kamolz S, Pfuhlmann B.** Homocysteinemia in psychiatric disorders: association with dementia and depression, but not schizophrenia in female patients. *J Neural Transm.* 2003;110(12):1401-11.





# Serment des Apothicaire

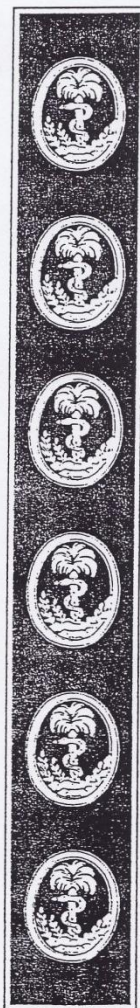
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



# LES EFFETS INDESIRABLES DES ANTIPSYCHOTIQUES : UNE ETUDE PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUE DU RISQUE D'EMBOLIE PULMONAIRE

Soutenue le 08/04/2010

Par Sophie Schmidlin

Les médicaments antipsychotiques ou neuroleptiques sont associés à de nombreux effets indésirables. Et même si leur utilisation permet une meilleure prise en charge des patients (dont ceux atteints de schizophrénie), une mauvaise observance peut être engendrée par ces effets.

Depuis quelques années, des événements thromboemboliques semblent s'ajouter à la liste des effets indésirables de ces médicaments.

Afin de consolider cette impression, une étude pharmaco-épidémiologique a été conduite pour évaluer le risque particulier d'embolie pulmonaire sous antipsychotiques.

Cette analyse, ajustée sur de nombreux facteurs de confusion, a montré que la prise d'un antipsychotique est associée à une augmentation modeste mais statistiquement significative du risque d'embolie pulmonaire. De plus, le risque varie en fonction du médicament utilisé : la clozapine est associée au plus grand risque. Des antipsychotiques de première génération, l'halopéridol et la chlorpromazine, présentent également un risque important mais cette étude montre aussi une augmentation du risque avec les AP de deuxième génération comme la ziprasidone. Enfin la dose utilisée influe sur le risque d'embolie pulmonaire: les plus petites doses sont associées à de plus faibles risques que les doses plus élevées.

**Mots-clés :** Médicaments antipsychotiques, neuroleptiques, étude pharmaco-épidémiologique, effets indésirables, embolie pulmonaire, doses.

**Devant le Jury composé de :**

Président du jury : Monsieur le Pr Jean Calop

Membres :

Monsieur le Pr Jean-Luc Bosson, Directeur de thèse

Madame le Dr Magalie Baudrant-Boga

Monsieur le Dr Patrice Baro

**Adresse e-mail :** [sophie.schmidlin@voila.fr](mailto:sophie.schmidlin@voila.fr)