Troubles métaboliques et risques cardiovasculaires associés à la prise d'antipsychotiques de deuxième génération

Typhaine Angué-Julienne

▶ **To cite this version:**

Typhaine Angué-Julienne. Troubles métaboliques et risques cardiovasculaires associés à la prise d'antipsychotiques de deuxième génération. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01952913

HAL Id: dumas-01952913

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01952913

Submitted on 2 Apr 2019

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.

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

THÈSE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Troubles métaboliques et risques cardiovasculaires associés à la prise d'antipsychotiques de deuxième génération

Présentée par
Typhaine ANGUÉ--JULIENNE

Soutenue publiquement le 05 juillet 2018
devant le jury composé de

Mme. Anne-Sophie VOISIN-CHIRET	Professeur des universités	Président du jury
Mme. Pascale SCHUMANN-BARD	Professeur des universités	Examinateur
Mme. Marie-Hélène PROUX	Pharmacien d'officine à Noyers Bocage	Examinateur
Mme. Soumia BENBRIKA	Psychiatre à Esquirol (CHU de Caen)	Examinateur

Thèse dirigée par Mme Anne-Sophie VOISIN-CHIRET et Mme Pascale SCHUMANN-BARD

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

LISTE DES ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

Année Universitaire 2017 / 2018

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs
Professeur Frédéric FABIS
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Directrice administrative et Directrice administrative adjointe
Madame Sarah CHEMTOB
Madame Alexandra HOUARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier)	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie clinique
SEGONZAC Alain	Pharmacologie, Essais cliniques
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

La réalisation de cette thèse n'aurait pas été rendue possible sans le soutien académique, moral et amical de certaines personnes auxquelles je désirerais ici témoigner ma gratitude.

Je voudrais remercier ma *directrice de thèse et présidente du jury, Mme. Voisin-Chiret*, ainsi que *Mme. Schumann-Bard, professeur et membre du jury*, pour m'avoir fait l'honneur de diriger et de m'accompagner dans mon travail tout au long de cette année.

Mes remerciements vont également à la psychiatre, *Mme. Soumia Benbrika*, *membre du jury*, pour m'avoir donné l'idée de ce sujet et pour avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse.

Je tiens à renouveler mes remerciements *mes maîtres de stage, M. et Mme. PROUX*, et leur équipe officinale pour leur accueil, leur soutien, leur confiance et les connaissances qu'ils m'ont apportées durant ces six années d'études.

Je voudrais exprimer ma gratitude au *chef du service de gériatrie au CHU de Caen*, *M. Pablo Descatoire*, mon maître de stage durant mon externat à l'UTAC (Unité des Troubles Aigus du Comportement), qui m'a fait confiance et m'a accompagnée avec beaucoup de bienveillance dans la découverte de ce service.

Mes pensées se dirigent également vers *mes amis du banc de la fac* avec qui j'ai partagé ses années d'études. De belles amitiés sont nées et j'espère qu'elles dureront.

Mes amis de longue date, je leur suis reconnaissante pour leur soutien, leur présence, leur accompagnement, le sourire qu'ils m'ont donné durant ces nombreuses années.

Ma famille, je la remercie pour le soutien et la patience dont ils ont fait preuve durant toutes ces années ainsi que pour l'amour qu'ils m'apportent au quotidien.

Table des matières

Remerciements 5

Liste des abréviations 8

Table des illustrations 10

Introduction 13

I. Les antipsychotiques 15

A. Historique 15

B. Effets thérapeutiques 17

C. Indications 19

1. Schizophrénie 19

2. Troubles bipolaires 19

3. Autres 20

D. Classification 20

1. Selon leurs effets cliniques, ... 20

2. Selon leur structure chimique 23

E. Pharmacologie 35

1. Hypothèse dopaminergique 35

2. Notion d'atypicité 38

3. Schéma récapitulatif 41

4. Vers une troisième génération 42

II. Troubles métaboliques et risques cardiovasculaires associés à la prise des antipsychotiques de seconde génération 44

A. Obésité 44

1. Définition 44

2. Prise de poids et antipsychotiques 45

B. Dyslipidémies 56

1. Définition 56

2. Impact des antipsychotiques de deuxième génération 57

C. Diabète de type 2 58
1. Définition 58
2. Hypothèses physiopathologiques du diabète de type 2 associé aux antipsychotiques 59
3. Impact des antipsychotiques de deuxième génération 61
D. Syndrome métabolique 63
1. Définition 63
2. Physiopathologie du syndrome métabolique 64
3. Épidémiologie du syndrome métabolique 64
4. Impact des antipsychotiques dans les populations concernées par la prise de ces traitements 67
E. Allongement de l'intervalle QT 68
1. Définition et physiopathologie 68
2. Impact des antipsychotiques de deuxième génération 70
III. Prise en charge des risques métaboliques et cardiovasculaires 73
A. À l'hôpital 74
1. Recommandations de l'American Psychiatric Association (APA ; 2004) et de la Word Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP ; 2013) sur la mise en place du traitement 74
2. Recommandations concernant la surveillance du traitement (APA ; 2012) 74
3. Recommandations concernant le suivi cardiométabolique des patients sous antipsychotiques : AFFSSaPS (2010) 75
B. À l'officine 77
1. Analyse de l'ordonnance : Détection de contre-indications 78
2. Diagnostic éducatif du patient 79
3. Conseils hygiéno-diététiques 81
4. Accompagnement du patient et de ses aidants 93
Conclusion 96

Liste des abréviations

- AgRP : Agouti Related Peptide
- AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- AMPK : AMP (Adénosine monophosphate) -activated protein kinase
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- APA : American Psychiatric Association
- ARNm : Acide RiboNucléique Messager
- ASG = SGA's : Antipsychotiques de Seconde Génération
- ATV : Aire Tegmentale Ventrale
- CART : Cocaine Amphetamide Related Transcript
- CATIE : Clinical Antipsyhotic Trial of Intervention Effectiveness
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CPK : Créatine PhosphoKinase
- CVD : Complexe Vagal Dorsal
- EBM : Evidence-Based Medecine
- ECG : Électrocardiogramme
- EPSM : Établissement Publique de Santé Mentale
- EUFEST : European First Episode Schizophrenia Trial
- FGA's : Antipsychotiques de première génération
- FSH : Follicle-Stimulating Hormone
- GABA : Acide γ-aminobutyrique
- GLUT : Transporteurs du glucose sensibles à l'insuline
- HDL-c : High Density Lipoprotein - Cholesterol
- HVM : Hypothalamus VentroMédian
- IL : Interleukine
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- LDL-c : Low Density Lipoprotein - Cholesterol
- LH : Luteinizing Hormone
- NCEP-ATP III : National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III
- NFS : Numération de la Formule Sanguine
- NPV : Noyaux ParaVentriculaires

- NPY : Neuropeptide Y
- NTS : Noyau du Tractus Solitaire
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PIC : Psychiatrie Information Communication
- PNNS : Programme National Nutrition Santé
- POA : Aire préoptique
- POMC : Pro-OpioMélanoCortine
- SNC : Système Nerveux Central
- TG : Triglycéride
- UNAFAM : Union Nationale des Familles et Amis de Personnes Malades et/ou Handicapés Psychiques
- UTAC : Unité des Troubles Aigus du Comportement
- WFSBP : World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Table des illustrations

Figure 1 : Molécule de la chlorpromazine 15
Figure 2 : Jean Delay Figure 3 : Pierre Deniker 15
Figure 4 : Classification des neuroleptiques selon Lambert et Revol 21
Figure 5 : Étoile de Liège d'après Bobon et al. 22
Figure 6 : Classification des neuroleptiques selon Deniker et Ginestet 23
Figure 7 : Analogie structurale des phénothiazines avec la dopamine[15] 24
Figure 8 : Chlorpromazine 25
Figure 9 : Cyamémazine 25
Figure 10 : Lévomépromazine 25
Figure 11 : Pipotiazine 26
Figure 12 : Propériciazine 26
Figure 13 : Fluphénazine 26
Figure 14 : Structure des butyrophénones aliphatiques 27
Figure 15 : Halopéridol 27
Figure 16 : Pipampérone 27
Figure 17 : Pimozide 28
Figure 18 : Structure des thioxanthènes 28
Figure 19 : Flupentixol 29
Figure 20 : Zuclopentixol 29
Figure 21 : Métoclopramide 29
Figure 22 : Structure des benzamides 30
Figure 23 : Sulpiride 30
Figure 24 : Tiapride 30
Figure 25 : Loxapine 31
Figure 26 : Clozapine 32
Figure 27 : Quétiapine 32
Figure 28 : Olanzapine 32
Figure 29 : Amisulpride 33
Figure 30 : Rispéridone 34
Figure 31 : Palipéridone 34
Figure 32 : Aripiprazole 35
Figure 33 : Les voies dopaminergiques 36

Figure 34 : Pharmacologie des antipsychotiques 41
Figure 35 : Structure chimique de l'aripiprazole 42
Figure 36 : Profil pharmacologique de l'aripiprazole 43
Figure 37 : Récepteurs liés aux anomalies métaboliques 46
Figure 38 : Impact des antipsychotiques sur la régulation pondérale 52
Figure 39 : Prise de poids sous antipsychotiques (différence moyenne standardisée 95 % IC) 54
Figure 40 : Comparaison des antipsychotiques de deuxième génération en termes de prise de poids 55
Figure 41 : Interprétation du bilan lipidique[34] 56
Figure 42 : Représentation simplifiée de la physiopathologie du diabète[38] 59
Figure 43 : Représentation simplifiée de la physiopathologie du syndrome métabolique 64
Figure 44 : Prévalence du syndrome métabolique par sexe et par âge 65
Figure 45 : Prévalence du syndrome métabolique par anomalies métaboliques individuelles 66
Figure 46 : Prévalence du syndrome métabolique chez des patients atteints de schizophrénie ou de désordres schizo-affectifs (n = 842) 67
Figure 47 : Prévalence du syndrome métabolique selon le traitement employé 67
Figure 48 : Représentation de l'intervalle QT sur un électrocardiogramme[54] 68
Figure 49 : Exemple d'électrocardiogramme sur lequel l'intervalle QT est allongé 70
Figure 50 : Facteurs de risque significatifs d'un allongement de l'intervalle QT et de la possibilité d'apparition de torsades de pointe 72
Figure 51 : Extrait du thésaurus des interactions médicamenteuses 78
Figure 52 : Fiche réalisée à l'UTAC et pouvant être réutilisée comme support pour les patients à l'officine 80
Figure 53 : Les repères de consommation du PNNS 82
Figure 54 : "Guide alimentaire pour tous" du PNNS 83
Figure 55 : Fiche repère du PNNS : "Le sel : comment réduire sa consommation ?" 84
Figure 56 : Accueil du site de la Fabrique à Menus 84
Figure 57 : Exemple de menus pour une semaine pour une personne seule 85
Figure 58 (gauche) : Exemples de recettes associées aux menus proposés 86
Figure 59 (droite) : Exemple de liste de course associés aux menus proposés 86

Figure 60 : Guide du PNNS : "La santé vient en bougeant" 87
Figure 61 : Fiche repère du PNNS : « Bouger chaque jour, c'est bon pour la santé » 88
Figure 62 : Extrait de la liste des activités 89
Figure 63 : Exemple de la fiche d'activité : jardiner 89
Figure 64 : Exemple de planning avec la synthèse d'activité de la semaine 90
Figure 65 : Test de Fagerström 91
Figure 66 : Test de Horn 92
Figure 67 : Exemple de fiche médicament du réseau PIC sur l'aripiprazole 94
Figure 68 : Membres adhérents au réseau PIC à contacter en Basse-Normandie 95

Introduction

Le travail de recherche mené autour des effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des antipsychotiques de deuxième génération a pris sa source lors de mes différentes expériences professionnelles en tant qu'externe en pharmacie.

Mon premier stage au sein de l'EPSM (Établissement Public de Santé Mentale) de Caen en constitue le point de départ. Grâce au partage quotidien des connaissances et des expériences des multiples professionnels côtoyés ainsi qu'à la rencontre des patients lors d'entretiens, ma compréhension des pathologies psychiatriques ainsi que des personnes qui en souffrent s'est affinée. Par ailleurs, outre la mission de conciliation médicamenteuse, après une formation, nous, en tant qu'externes en pharmacie, étions chargés de la surveillance des électrocardiogrammes. Nous devions nous assurer que chaque patient avait un électrocardiogramme à son entrée dans le service ainsi qu'un autre, de surveillance, sept jours plus tard. Les formations reçues ainsi que ces deux missions m'ont permis de prendre conscience de l'importance des risques encourus – cardiovasculaire et métabolique – et, par conséquent, de la nécessité de mettre en œuvre une surveillance régulière lors de la délivrance de ce type de médicament.

Mes stages suivants au sein de l'UTAC (Unité des Troubles Aigus du Comportement) – Gériatrie, CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Caen – s'inscrivent dans la continuité de cette première expérience. En effet, les antipsychotiques étaient également régulièrement utilisés dans ce service pour traiter certaines démences ou troubles du comportement induits par ces dernières.

Mes expériences et les professionnels de santé rencontrés m'ont fait prendre conscience à quel point il fallait être vigilant face à une survenue éventuelle d'effets secondaires métaboliques ou cardiovasculaires parfois difficiles à gérer pour le patient.

C'est dans ce contexte qu'est né en moi le souhait d'explorer la littérature relative à ce domaine et d'en faire profiter mes lecteurs. Cette démarche s'inscrit dans le courant de l'EBM (Evidence-Based Medecine) selon laquelle tout professionnel de santé doit s'efforcer de fonder ses décisions cliniques sur les données actuelles de la recherche les plus probantes. Elle implique également d'intégrer son expertise personnelle ainsi que les caractéristiques du patient auxquelles viennent s'ajouter les variables liées au contexte dans lequel il évolue. Ce travail a donc pour objectif d'amorcer cette démarche grâce à une revue de littérature

présentant les antipsychotiques de deuxième génération ainsi que le savoir-faire à mettre en œuvre lors de la délivrance de ce type de traitements auprès de chaque patient dans le cadre de l'exercice hospitalier ou officinal.

Pour cela, nous présenterons, dans un premier temps, les antipsychotiques : après un rapide historique, nous rappellerons leurs effets thérapeutiques, leurs indications, leurs classifications ainsi que leurs mécanismes d'action. Dans un deuxième temps, nous détaillerons les troubles métaboliques et les risques cardiovasculaires induits par la prise d'antipsychotiques de deuxième génération : l'obésité, les dyslipidémies, le diabète de type 2, le syndrome métabolique ainsi que l'allongement de l'intervalle QT. Enfin, dans un troisième temps, nous évoquerons les recommandations données pour l'instauration et le suivi des traitements par antipsychotiques puis nous définirons le rôle du pharmacien d'officine auprès du patient dans ce contexte.

I. Les antipsychotiques

A. Historique[1]

Jusqu'au milieu du XX^{ème} siècle, l'agitation des patients atteints de maladie mentale était prise en charge par une contention physique, des sédatifs classiques ou hypnotiques (tels que les barbituriques, …). Mais, ces méthodes étaient inefficaces sur les symptômes psychotiques. Parfois des procédés de choc (électrochocs, coma insulinique, …) étaient employés mais leurs effets thérapeutiques n'étaient pas spécifiques.

Le véritable changement dans la prise en charge de ces patients a lieu dans les années 50. En effet, Laborit *et al.* remarquent en utilisant la chlorpromazine (*Figure 1*), sous forme de cocktails lytiques, en anesthésie ou dans le cadre d'hibernations artificielles, qu'elle a un effet psychique de désintéressement qui pourrait être utilisé à des fins thérapeutiques. Au même moment, Hamon, Paraire et Velluz, au Val de Grâce, obtiennent des effets modestes en traitant la manie par la chlorpromazine, le pentothal et la péthidine suivis d'électrochocs. C'est entre mai et juillet 1952 que Delay et Deniker (*Figure 2 et 3*) posent le principe de la cure neuroleptique.

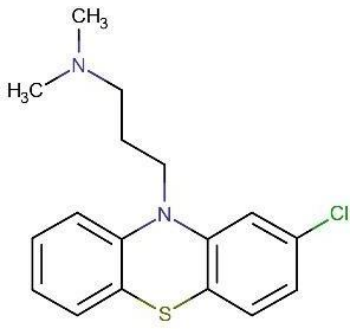


Figure 1 : Molécule de la chlorpromazine

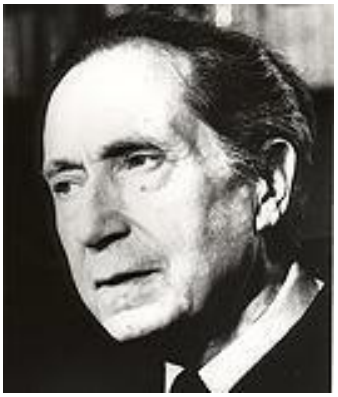


Figure 2 : Jean Delay[2]

Figure 3 : Pierre Deniker[3]

Ils précisent l'indication de la chlorpromazine utilisée seule dans les principaux types de psychoses aiguës. Ils constatent que, grâce à cette dernière, les phénomènes aigus et l'agitation

[1] Franck N, Fromager F, Thibaut F. Efficacité des antipsychotiques et recommandations thérapeutiques. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-68273/ [Internet]. 13 févr 2015 [consulté 23 janv 2018];12(2). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/956163/resultatrecherche/1

[2] Delay_jean.jpg (132×155) [Internet]. [consulté 13 févr 2018]. Disponible sur: http://www.academie-francaise.fr/sites/academie-francaise.fr/files/styles/medium/public/delay_jean.jpg?itok=4792Icvy

[3] Deniker-p.jpg (443×443) [Internet]. [consulté 13 févr 2018]. Disponible sur:

https://dicciomed.usal.es/creadores/deniker-p.jpg

diminuent, permettant une amélioration du contact avec les malades. Par la suite, l'efficacité de la chlorpromazine dans les psychoses chroniques sera confirmée et ses effets indésirables commenceront a été décrits.

En 1955, le terme de « neuroleptique » (« qui prend le nerf ») est proposé, suite au constat de la survenue d'effets secondaires extrapyramidaux en parallèle des effets thérapeutiques. Deux ans après l'introduction de la chlorpromazine, Steck observe que la réserpine, bien qu'ayant une structure chimique différente, présente des propriétés thérapeutiques proches dans les psychoses et des effets neurologiques indésirables similaires (parkinsonisme, akathisie). Les premiers cas de dyskinésie tardive sont décrits en 1956 par Ey et ceux de syndrome malin des neuroleptiques en 1961 par Delay et Deniker avec l'halopéridol.

En 1957, les structures chimiques permettant l'obtention de composés neuroleptiques se multiplient. C'est cette même année, que Delay et Deniker décrivent les caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice,
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation,
- Diminution de la progression des troubles psychotiques aigus et chroniques (angoisse, hallucinations, …),
- Production de symptômes extrapyramidaux et végétatifs,
- Effets sous corticaux prédominants.

La découverte de cette classe de médicaments a permis des avancées médicales importantes dans le domaine de la psychiatrie. Elle a permis aux soignants d'établir des liens avec des sujets plus ou moins complètement délivrés de leur vécu psychotique et de leurs troubles secondaires du comportement (agressivité, bizarrerie, …). Elle a également rendu possible la sortie des hôpitaux psychiatriques et la réinsertion dans la société de patients institutionalisés depuis de nombreuses années. Elle a donc considérablement amélioré le pronostic évolutif de la schizophrénie. Cependant, 20% des patients ne répondaient pas aux traitements par antipsychotiques classiques et 50% conservaient des symptômes résiduels de la schizophrénie et surtout les effets indésirables (cognitifs, neurologiques) étaient fréquents et nombreux, compromettant l'observance médicamenteuse.

Un débat naît alors quant à la survenue inéluctable de ces effets indésirables neurologiques en lien avec l'activité antipsychotique de ces traitements. Mais dans les années 90, une nouvelle génération d'antipsychotique apparaît : les antipsychotiques dits atypiques ou

de deuxième génération (le sulpiride puis la clozapine). Ils ont un profil d'action sur les systèmes des neurotransmetteurs différent de celui des antipsychotiques dits classiques mais aussi entre eux. Ce profil leur permet d'avoir une excellente efficacité sur les symptômes psychotiques mais surtout une meilleure tolérance neurologique.

À l'heure actuelle, les antipsychotiques constituent toujours le traitement de référence de la schizophrénie et des troubles délirants.

B. Effets thérapeutiques[4]

Les antipsychotiques n'ont pas une action unique mais ils agissent au contraire sur plusieurs fonctions distinctes. De plus, ils n'ont pas tous une action équivalente et peuvent avoir des effets différents en fonction de la posologie employée.

L'*effet sédatif* est celui qui apparait en premier lieu. En effet, la prise d'antipsychotiques va permettre de réduire la tension nerveuse, l'angoisse mais aussi l'activité mentale excessive. Il donne aussi lieu à une baisse de la vigilance du patient. C'est cet effet qui est particulièrement recherché en période aiguë, de crise.

> EFFET SEDATIF DES ANTIPSYCHOTIQUES
>
> L'effet sédatif permet de réduire la tension nerveuse, l'angoisse et, plus généralement, une activité mentale excessive.

Toutefois, leur effet le plus spécifique est l'*effet incisif*, également appelé antipsychotique. Il s'exprime par une diminution de l'intensité des productions hallucinatoires et délirantes des patients. Cet effet se manifeste généralement assez tardivement, au bout de plusieurs semaines et se maintient dans le temps uniquement grâce à la poursuite du traitement. C'est cet effet qui est recherché dans le traitement au long cours, de prévention des rechutes.

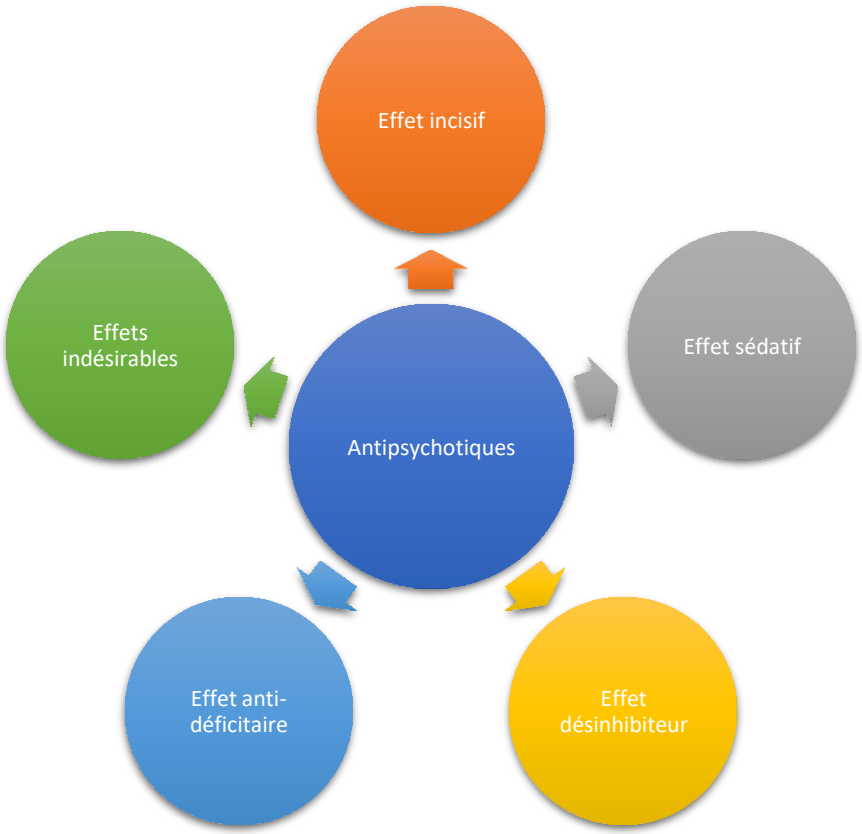
> EFFET INCISIF DES ANTIPSYCHOTIQUES
>
> L'effet incisif permet une diminution de la quantité et de la prégnance des productions délirantes et hallucinatoires des patients.

[4] Franck N, Fromager F, Thibaut F. Efficacité des antipsychotiques et recommandations thérapeutiques. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-68273/ [Internet]. 13 févr 2015 [consulté 23 janv 2018];12(2). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/956163/resultatrecherche/1

Certains antipsychotiques présentent également un *effet désinhibiteur* permettant une diminution du repli du patient sur lui-même généralement causé par ses hallucinations.

On retrouve plus modestement un *effet anti-déficitaire* qui va agir sur les symptômes négatifs primaires de la maladie comme l'apathie, le manque de volonté, ….

En parallèle de ces effets, les antipsychotiques sont caractérisés par des *effets indésirables* plus ou moins marqués et variables selon le profil de la molécule employée. Ces effets peuvent être neurologiques (dyskinésies aiguës ou tardives, syndrome parkinsonien, épilepsie, …), neurovégétatifs (hypotension orthostatique, effets atropiniques tels que la sécheresse buccale, la constipation, les troubles visuels, la rétention urinaire, …) endocriniens et métaboliques (prise de poids, syndrome métabolique, hyperprolactinémie, troubles sexuels, troubles du cycle menstruel, …). Mais il faut surtout se méfier du syndrome malin des antipsychotiques. Ce syndrome se compose de trois critères majeurs : une fièvre supérieure à 40°C, une rigidité et une augmentation de la CPK (créatine phosphokinase). D'autres critères peuvent y être associés : comme une tachycardie, des anomalies tensionnels, une tachypnée, une altération de la conscience, des sueurs profuses ou une hyperleucocytose.



C. Indications

1. Schizophrénie

La schizophrénie est l'indication principale des antipsychotiques. C'est une psychose chronique qui se caractérise par une alternance d'épisodes aigus et de phases de rémission. Elle peut se présenter sous des formes cliniques variées, associant un syndrome dissociatif (bizarrerie d'idées, détachement), des symptômes positifs (idées délirantes et hallucinations fréquentes), des signes négatifs (dépression, apathie, manque de volonté) et des troubles cognitifs.

Cette pathologie serait due à des anomalies de la neurotransmission. Elle est associée à une hyperactivité dopaminergique affectant préférentiellement la voie mésolimbique. Il a également été constaté que le patient schizophrène présentait des taux cérébraux de sérotonine plus élevés que la population générale. Or, la sérotonine module la transmission dopaminergique principalement au niveau du cortex préfrontal et du striatum et par ailleurs, de façon moins importante, au niveau nigrostriatal. D'autres dysfonctionnements dans la neurotransmission sont également associés de façon plus ou moins franche à la schizophrénie ; cependant les antipsychotiques actuels ciblent principalement les transmissions dopaminergique et sérotoninergique.[5]

2. Troubles bipolaires

Les troubles bipolaires regroupent un certain nombre d'affections psychiatriques caractérisées par une hyperréactivité émotionnelle chronique et une tendance à présenter une fluctuation importante de l'humeur. Typiquement, les patients atteints de ces troubles vont présenter une alternance plus ou moins rapide d'épisodes d'excitation psychique (dits maniaques ou hypomaniaques en fonction de leur intensité clinique) et d'épisodes dépressifs séparés par des intervalles libres.[6]

Les antipsychotiques atypiques (aripiprazole, olanzapine, rispéridone principalement) peuvent être utilisés dans le traitement des accès maniaques notamment en cas d'agressivité,

[5] LA SCHIZOPHRÉNIE - Le Moniteur des Pharmacies n° 3052 du 25/10/2014 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [consulté 19 févr 2018]. Disponible sur: http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3052/la-schizophrenie.html

[6] LES TROUBLES BIPOLAIRES - Le Moniteur des Pharmacies n° 3100 du 24/10/2015 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [consulté 19 févr 2018]. Disponible sur: http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3100/les-troubles-bipolaires.html

d'agitation ou d'accès délirants. L'olanzapine et l'aripiprazole sont également indiqués dans la prévention des épisodes maniaques et des récidives dépressives.[7]

3. Autres

Au-delà de ces indications majeures, les antipsychotiques sont également utilisés dans d'autres circonstances, comme les troubles comportementaux associés à la démence ou le trouble obsessionnel compulsif.

On les retrouve, par ailleurs, pour traiter les troubles comportementaux sévères associés aux psychoses de l'enfant. Les antipsychotiques, principalement phénothiaziniques, sont également utilisés à court terme, en temps qu'anxiolytiques. Le tiapride, quant à lui, présente une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour être employé dans le sevrage alcoolique, le syndrome de Gilles de la Tourette, ou encore pour traiter certains syndromes douloureux ou choréiques. Enfin, l'halopéridol a été utilisé dans le traitement des vomissements provoqués par les traitements antimitotiques.[8]

D. Classification

1. Selon leurs effets cliniques[9],[10]

Il existe plusieurs classifications des antipsychotiques selon leurs effets cliniques.

a) Classification de Lambert et Revol

En 1960, Lambert et Revol, deux psychiatres français, classent les neuroleptiques en deux classes distinctes (*Figure 4*) : les *sédatifs* ayant plus d'effets sur l'agitation et l'angoisse et les *incisifs* capables d'atténuer les symptômes positifs tels que les hallucinations et le délire. Ils les placent sur un axe horizontal avec les plus sédatifs à l'extrémité gauche et les plus incisifs à l'extrémité droite. Entre les deux, les autres molécules sont placées en fonction de leur prévalence pour l'une ou l'autre des deux caractéristiques. De plus, cette classification propose les doses optimales pour chaque molécule. Elle est à l'origine de l'association traditionnelle

[7] TRAITEMENTS DES TROUBLES BIPOLAIRES - Le Moniteur des Pharmacies n° 2871 du 05/03/2011 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [consulté 19 févr 2018]. Disponible sur: http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2871/traitements-des-troubles-bipolaires

[8] Franck N, Fromager F, Thibaut F. Surveillance d'un traitement par antipsychotique. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-69472/ [Internet]. 7 mai 2015 [consulté 23 janv 2018];12(3). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/973960/resultatrecherche/1

[9] Franck N, Fromager F, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-68272/ [Internet]. 18 oct 2014 [consulté 23 janv 2018];12(1). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/931807/resultatrecherche/1

[10] Franck N., Fromager F., Thibaut F. Prescrire les antipsychotiques. Propriétés et modalités d'utilisation. Elsevier Masson ; 2015. 383 p.

d'un antipsychotique sédatif avec un antipsychotique incisif afin de traiter les psychoses où souvent l'agitation et le délire sont liés.

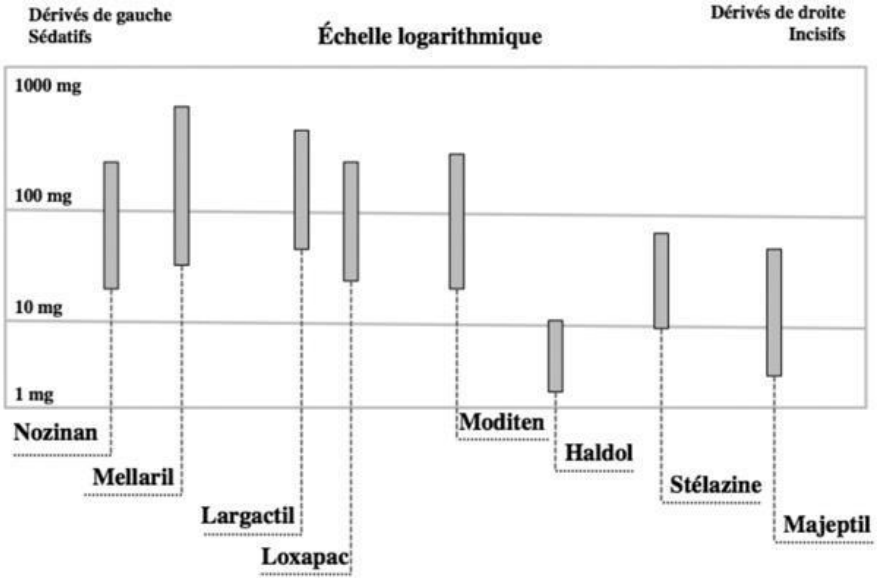


Figure 4 : Classification des neuroleptiques selon Lambert et Revol[11]

b) Classification de Delay et Deniker

En 1961, Delay et Deniker prennent en compte les trois types d'actions des neuroleptiques pour faire leur histogramme :

- Effet *sédatif* contre l'excitation mais associé à des effets secondaires végétatifs et à de la somnolence
- Effet *antipsychotique* contre le délire et les hallucinations mais associé à des effets tels qu'une akathisie, une hypertonie ou une asthénie
- Effet *sur la léthargie* avec comme effet secondaire associé, l'hyperkinésie

c) Classification de Bobon et al.

Plus tard, Bobon *et al.* propose une classification sous forme d'étoile à 6 branches appelée Étoile de Liège (*Figure 5*). Cette étoile permet d'évaluer les effets des antipsychotiques dans 6 domaines :

- Dont 4 correspondent à des effets recherchés :
  - Effet anti-délirant (AD)
  - Effet anti-autistique (AA)
  - Effet anti-maniaque (AM)

[11] Lalonde P. La psychiatrie au Québec : autrefois/maintenant. smq. 2015;40(2):151-61.

- Effet sédatif ou ataraxique (AT)

- Et 2 autres correspondent à des effets indésirables :
  - Effets extrapyramidaux (EP)
  - Effet adrénolytique (AL)

L'effet incisif retrouvé dans la classification de Lambert et Revol est donc dédoublé en anti-délirant et anti-autistique.

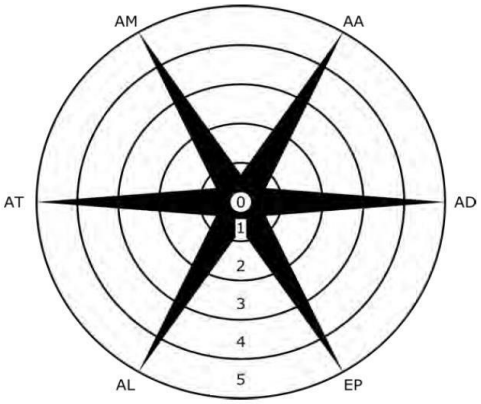


Figure 5 : Étoile de Liège d'après Bobon et al.[12]

d) Classification de Deniker et Ginestet

Dans les années 1970, Deniker et Ginestet distingue 4 catégories de neuroleptiques (*Figure 6*) :

- Les *sédatifs* : comme la lévomépromazine (Nozinan®) ou la chlorpromazine (Largactil®). Leurs effets végétatifs sont importants.
- Les *moyens* : tels que la propériciazine (Neuleptil®). Leurs effets thérapeutiques et indésirables sont modérés. Ils présentent une action anxiolytique et ont peu d'effet antipsychotique.
- Les *polyvalents* : comme l'halopéridol (Haldol®) ou la fluphénazine (Moditen®). Leur principale caractéristique est leur action antipsychotique. Cependant, ils possèdent aussi une action sédative ou une action désinhibitrice.
- Les *désinhibiteurs* : tels que le sulpiride (Dogmatil®). Ils associent, pour certains, des effets neurologiques, hyperkinétiques très puissants à leur effet thérapeutique.

[12] BOST Aurore. Pharmacologie des antipsychotiques : vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie. [Université Toulouse III Paul SABATIER]: Faculté des Sciences Pharmaceutiques; 2016.

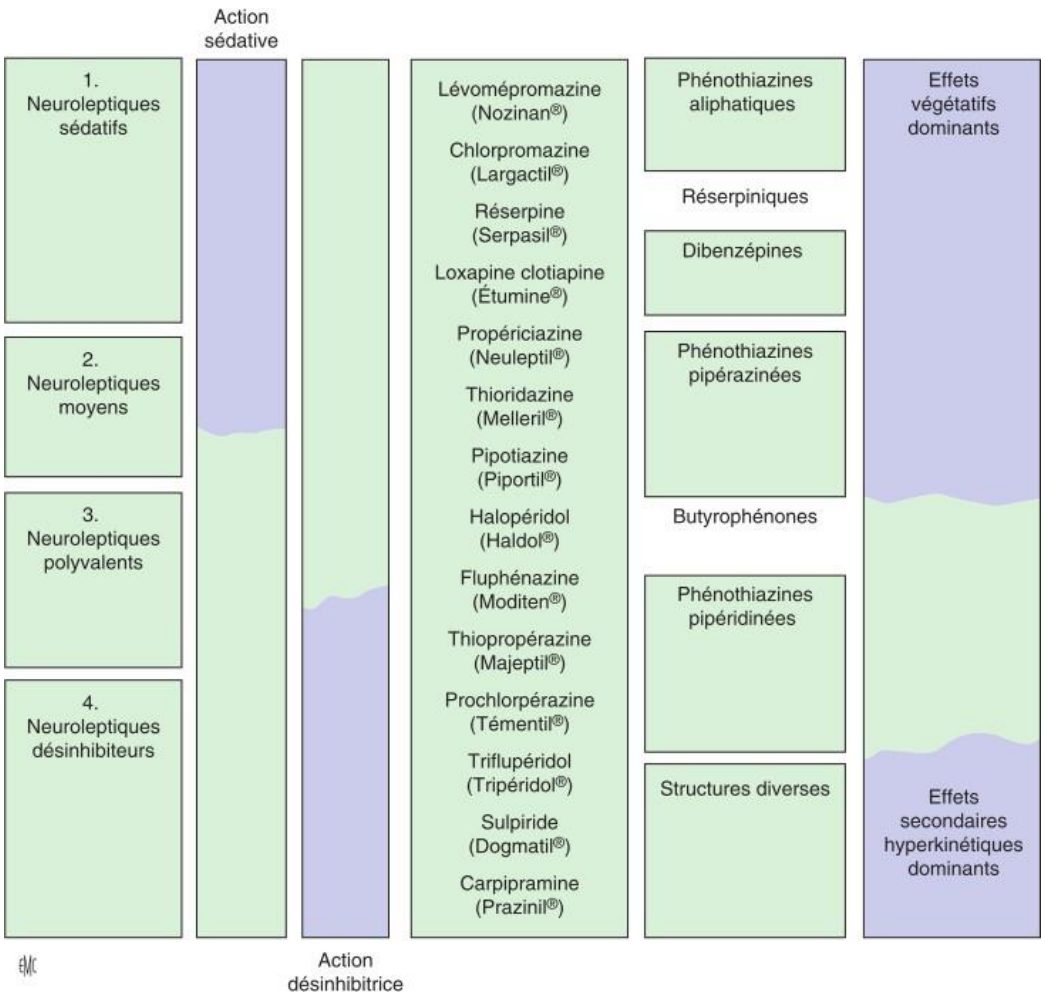


Figure 6 : Classification des neuroleptiques selon Deniker et Ginestet[13]

e) Classification de Petit et Colonna

Cette classification, datant de la fin des années 1970, introduit la notion de posologie. Elle distingue les *antipsychotiques monopolaires* (comme la cyamémazine Tercian®) ayant la même action quelle que soit la posologie utilisée, des *antipsychotiques bipolaires* (comme l'halopéridol Haldol®) qui sont stimulants ou désinhibiteurs à faibles doses et anti-hallucinatoires et sédatifs à une forte dose.

2. Selon leur structure chimique[14,15]

Les antipsychotiques peuvent être classés selon leur structure chimique. Cette classification est intéressante car les antipsychotiques appartenant à la même classe chimique

[13] Franck N, Fromager F, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-68272/ [Internet]. 18 oct 2014 [consulté 23 janv 2018];12(1)

[14] Franck N, Fromager F, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-68272/ [Internet]. 18 oct 2014 [consulté 23 janv 2018];12(1). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/931807/resultatrecherche/1

[15] Cours de chimie thérapeutique sur les médicaments du système nerveux central de M. Dallemagne (2015)

partagent certaines caractéristiques. Toutefois, leur structure ne permet pas de prédire de façon certaine leurs effets thérapeutiques.

Les antipsychotiques ont tous une structure complexe, associant plusieurs cycles à des chaînes de différentes natures. Ceux de première génération peuvent être répartis en 4 classes principales : les phénothiazines, les butyrophénones, les thioxanthènes et les benzamides. Ceux de seconde génération appartiennent, quant à eux, aux classes suivantes : les dibenzodiazépines et dérivés (clozapine, olanzapine et quétiapine), les benzisoxazoles (rispéridone et palipéridone), les aminobenzamides (amisulpride), et les quinolinones (aripiprazole).

a) Antipsychotiques de première génération

(1) Les phénothiazines

Ces molécules présentent une analogie structurale avec les catécholamines et plus particulièrement avec la dopamine (*Figure 7*). Cette analogie est à l'origine de l'affinité des neuroleptiques pour les récepteurs dopaminergiques. En effet, pour pouvoir être reconnus par les récepteurs dopaminergiques, ils doivent présenter un système structural analogue à celui de la dopamine c'est-à-dire un noyau catéchol avec un azote cationique à une distance identique à celle que l'on trouve chez la dopamine.

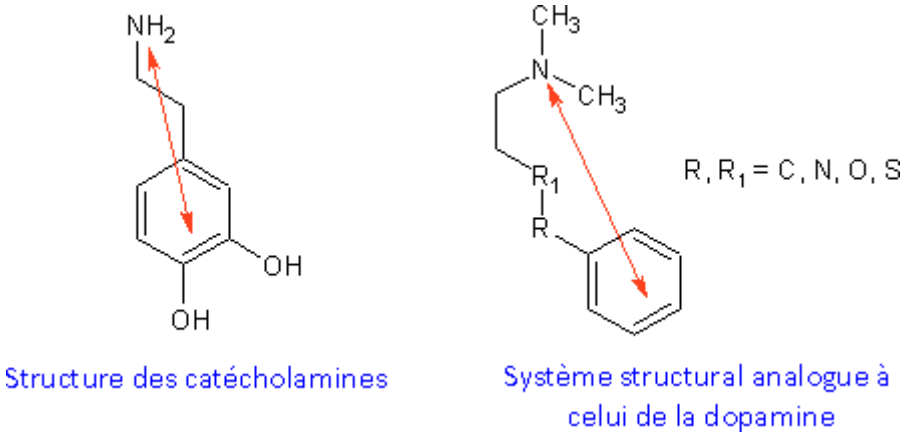


Figure 7 : Analogie structurale des phénothiazines avec la dopamine[15]

Ces molécules possèdent donc un noyau tricyclique (deux cycles benzéniques couplés par des atomes de soufre et d'azote) avec un halogène. Le noyau tricyclique est associé à une chaîne latérale liée à l'atome d'azote central. La nature de cette chaîne détermine la sous-classe de la substance.

La chaîne peut être aliphatique (chlorpromazine Largactil® (Figure 8), cyamémazine Tercian® (Figure 9), lévomépromazine Nozinan® (*Figure 10*)). Dans ce cas, les molécules sont, avant tout, sédatives avec des effets neurovégétatifs importants (hypertension artérielle).

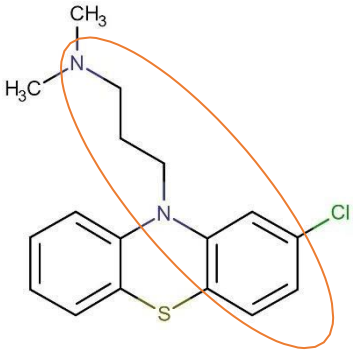


Figure 8 : Chlorpromazine

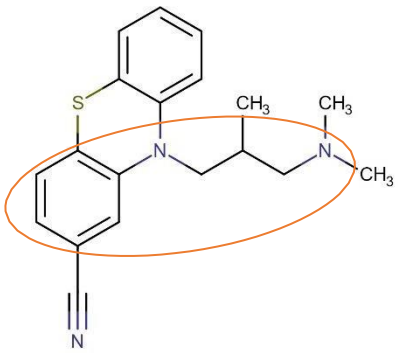


Figure 9 : Cyamémazine

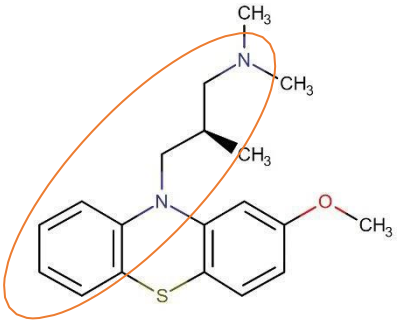


Figure 10 : Lévomépromazine

La chaîne peut également être pipéridinée (pipotiazine Piportil® (Figure 11), propériciazine Neuleptil® (Figure 12)), ou pipérazinée (fluphénazine Modécate® (*Figure 13*)). Elles ont alors un profil plus incisif mais des effets secondaires extrapyramidaux fréquents.

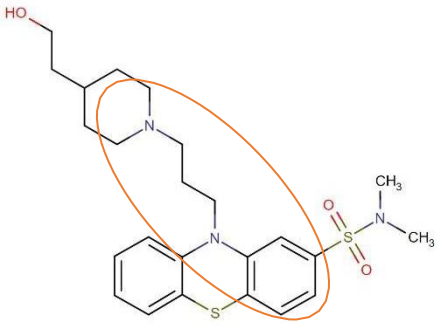


Figure 11 : Pipotiazine

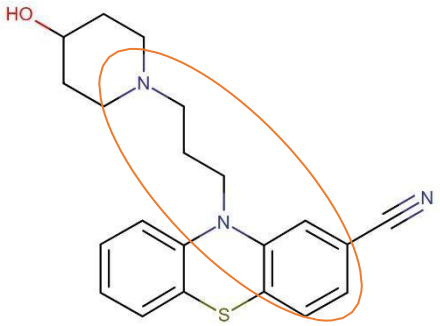


Figure 12 : Propériciazine

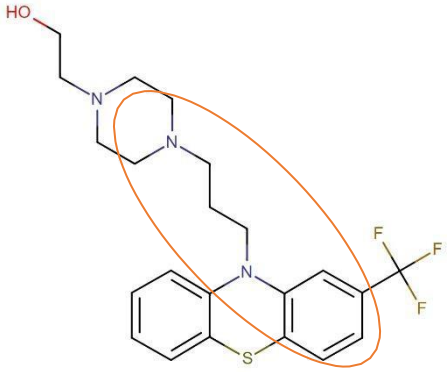


Figure 13 : Fluphénazine

Dénomination Commune Internationale (D.C.I.)	Nom commercial
Chlorpromazine	Largactil®
Cyamémazine	Tercian®
Lévomépromazine	Nozinan®
Pipotiazine	Piportil®
Propériciazine	Neuleptil®
Fluphénazine	Modecate®

(2) Les butyrophénones

Ces molécules sont constituées d'un cycle benzénique relié à un atome de fluor et portant une chaîne carbonée à quatre carbones. Le carbone terminal de la chaîne aliphatique est relié à un noyau pipéridine (Figure 14).

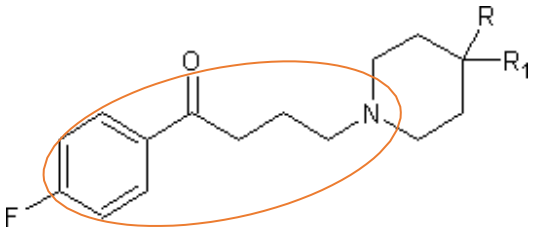


Figure 14 : Structure des butyrophénones aliphatiques

Ce sont les molécules d'halopéridol Haldol® (Figure 15) et de pipampérone Dipiperon® (*Figure 16*).

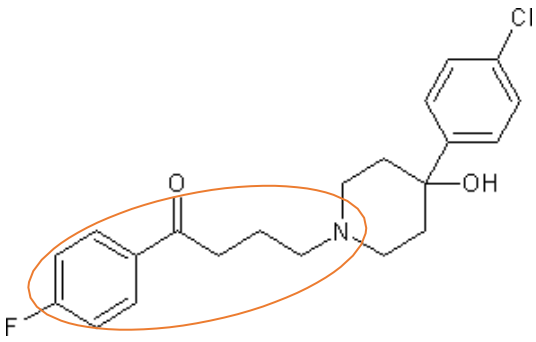


Figure 15 : Halopéridol

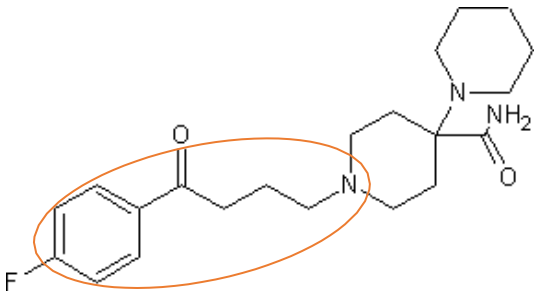


Figure 16 : Pipampérone

Le pimozide Orap® (*Figure 17*) fait également partie de la famille des butyrophénones mais le groupement carbonyle présent sur les deux autres molécules est remplacé par un deuxième noyau parafluorophényle donnant ainsi un système benzydrole.

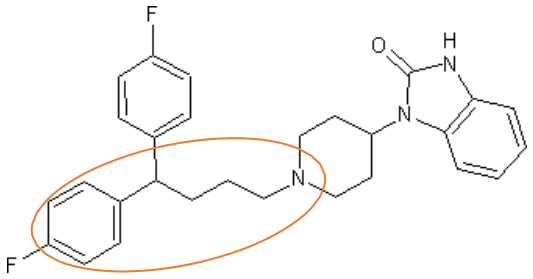


Figure 17 : Pimozide

Ce sont des neuroleptiques relativement incisifs avec un risque important d'effets extrapyramidaux de par l'affinité plus élevée et plus sélective pour les récepteurs dopaminergiques D2 que leur confère leur structure.

Dénomination Commune Internationale (D.C.I.)	Nom commercial
Halopéridol	Haldol®
Pipampérone	Dipiperon®
Pimozide	Orap®

(3) Les thioxanthènes

Ces molécules possèdent une structure tricyclique soufrée de type phénotiazine mais l'atome d'azote est remplacé par un atome de carbone lui-même engagé dans une double liaison avec un autre carbone. Leur chaîne aminocarbonée présente un noyau pipérazinique avec un groupement hydroxyéthyle sur l'azote terminal (*Figure 18*).

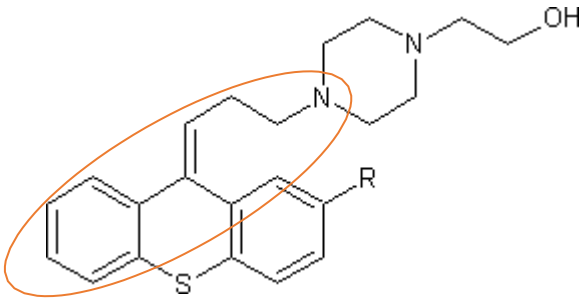


Figure 18 : Structure des thioxanthènes

On retrouve dans cette famille, le flupentixol Fluanxol® (Figure 19) et le zuclopentixol Clopixol® (*Figure 20*).

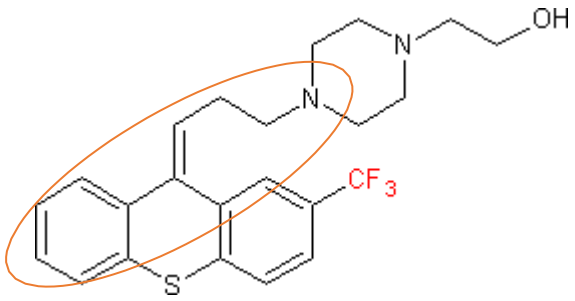


Figure 19 : Flupentixol

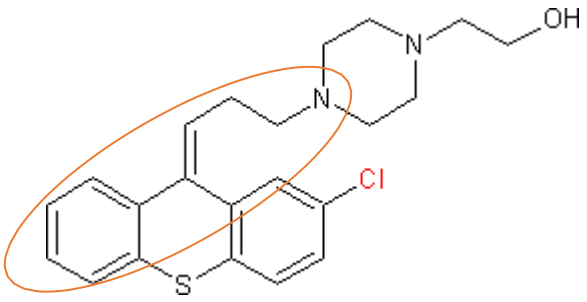


Figure 20 : Zuclopentixol

Dénomination Commune Internationale (D.C.I.)	Nom commercial
Flupentixol	Fluanxol®
Zuclopentixol	Clopixol®

(4) Les benzamides

Ce sont des dérivés du métoclopramide (Primpéran®) (*Figure 21*).

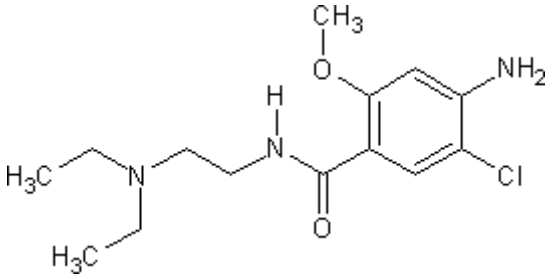


Figure 21 : Métoclopramide

Elles possèdent une structure à part et se caractérisent par des propriétés désinhibitrices et anti-déficitaires à faible posologie et un effet prévalent sur la voie dopaminergique mésolimbique à forte posologie.

Ce sont des dérivés de type orthoanisamide qui présentent un noyau benzamide avec un groupement méthoxy en ortho, un noyau phényl qui porte différents substituants et une chaîne animocarbonée, rigidifiée sous forme d'un noyau pyrrolidinique (*Figure 22*).

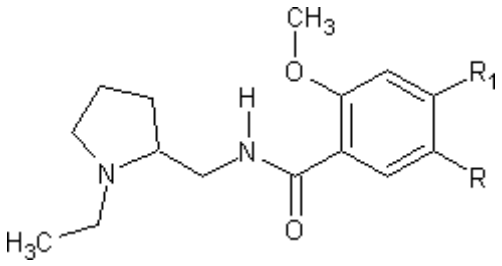


Figure 22 : Structure des benzamides

On retrouve, dans cette famille, le sulpiride Dogmatil® (*Figure 23*).

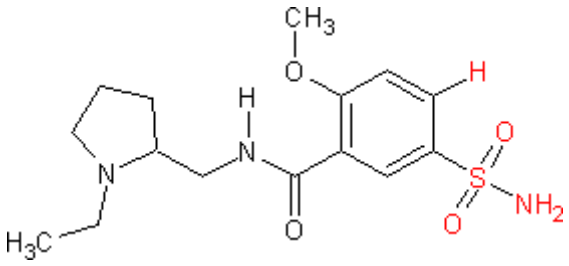


Figure 23 : Sulpiride

Dans le cadre de la molécule de tiapride (*Figure 24*), le noyau pyrrolidinique est remplacé par un motif éthylamine qui autorise davantage de degré de liberté.

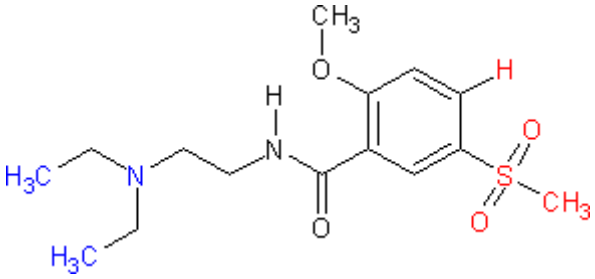


Figure 24 : Tiapride

Dénomination Commune Internationale (D.C.I.)	Nom commercial
Sulpiride	Dogmatil®
Tiapride	Tiapridal®

(5) Les dibenzoxazépines

La loxapine (*Figure 25*) est un dérivé tricyclique possédant deux noyaux benzènes encadrant un noyau hétérocyclique appelé dibenzoxazépine c'est-à-dire un cycle à 7 atomes contenant un atome d'oxygène et un d'azote. Sur le carbone en α de l'azote, on retrouve un noyau méthylpipérazine.

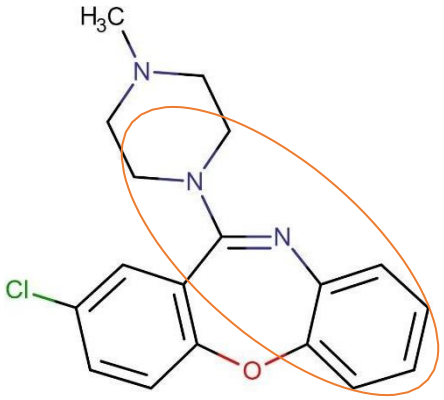


Figure 25 : Loxapine

Dénomination Commune Internationale (D.C.I.)	Nom commercial
Loxapine	Loxapac®

b) Antipsychotiques de seconde génération

(1) Les dibenzodiazépines et dérivés

Ces molécules sont similaires à la loxapine, antipsychotique de première génération. En effet, on retrouve le système tricyclique avec deux noyaux benzènes encadrant un noyau hétérocyclique sauf dans le cas de l'olanzapine où l'un des noyaux benzènes est remplacé par un noyau méthylthiophène. Une chaîne plus ou moins longue est attachée au noyau heptagonal.

De plus, on retrouve chez l'ensemble de ces trois molécules l'analogie structurale avec la dopamine.

La clozapine (*Figure 26*) est un analogue azoté de la loxapine.

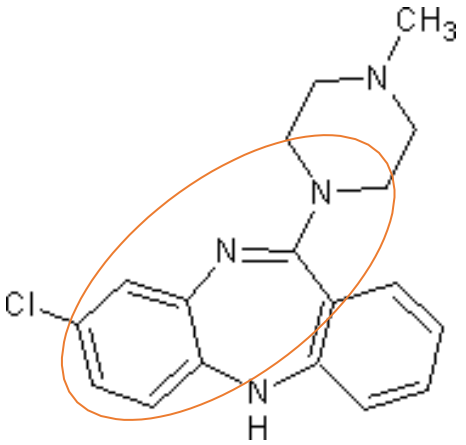


Figure 26 : Clozapine

La quétiapine (*Figure 27*) est un analogue soufré de la loxapine avec substitution du groupement méthyle par une chaîne oxygénocarbonée.

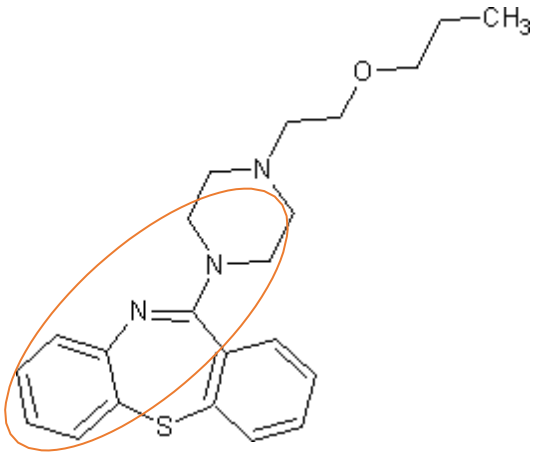


Figure 27 : Quétiapine

L'olanzapine (*Figure 28*) est un analogue thiophénique de la clozapine. En effet, le noyau benzénique non substitué de la clozapine est remplacé par un noyau méthylthiophène et l'atome de chlore a été retiré.

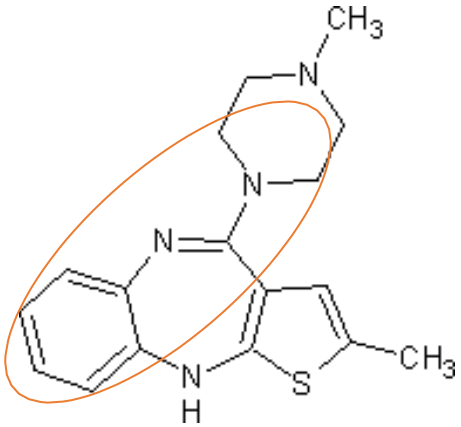


Figure 28 : Olanzapine

Ces molécules possèdent des effets incisifs très marqués, associés à des effets sédatifs non négligeables et qui plus est des effets secondaires métaboliques très importants.

Dénomination Commune Internationale (D.C.I.)	Nom commercial
Clozapine	Leponex®
Olanzapine	Zyprexa®
Quétiapine	Xeroquel®

(2) Les aminobenzamides

L'amisulpride (*Figure 29*) est une aminobenzamide. Sa structure est donc similaire à celle des benzamides de première génération, le sulpiride et le tiapride.

C'est un dérivé de type orthoanisamide présentant un noyau benzamide avec un groupement méthoxy en ortho, un noyau phényl portant un motif éthylsulfone, un groupement NH_2 et une chaîne animocarbonée, rigidifiée sous forme d'un noyau pyrrolidinique.

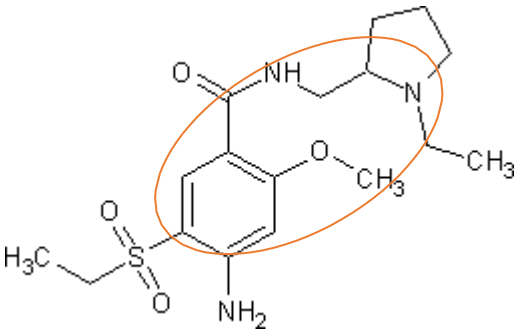


Figure 29 : Amisulpride

Dénomination Commune Internationale (D.C.I.)	Nom commercial
Amisulpride	Solian®

(3) Les benzisoxazoles

Ces molécules sont des structures bicycliques, apparentées aux butyrophénones. Elles ont des effets incisifs et agissent aussi sur la symptomatologie négative. À des doses importantes, des effets neurologiques peuvent apparaître.

On retrouve, dans cette famille, la rispéridone Risperdal® (*Figure 30*) et la palipéridone Xéplion®.

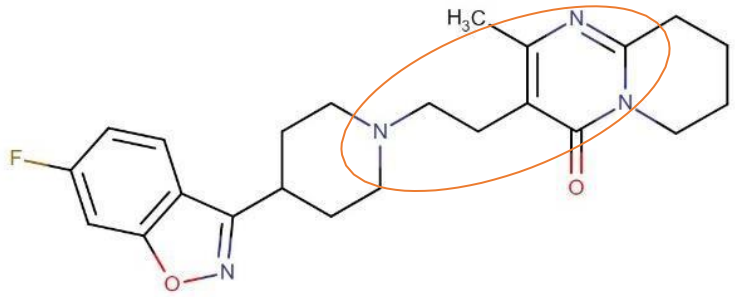


Figure 30 : Rispéridone

La palipéridone (*Figure 31*) est un dérivé hydroxylé de la rispéridone. C'est en réalité le métabolite actif de la rispéridone.

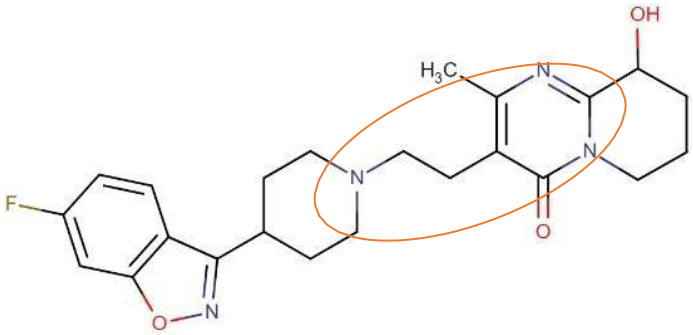


Figure 31 : Palipéridone

Dénomination Commune Internationale (D.C.I.)	Nom commercial
Rispéridone	Risperdal®
Palipéridone	Xéplion®

(4) Les quinolinones

Une seule molécule, l'aripiprazole (*Figure 32*), fait partie de cette classe qui est proche de celles des diphénylbutylpipérazines. C'est un dérivé de la quinolinone.

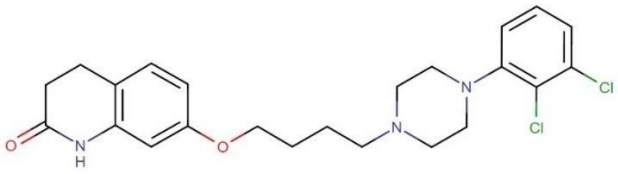


Figure 32 : Aripiprazole

Dénomination Commune Internationale (D.C.I.)	Nom commercial
Aripiprazole	Abilify®

E. Pharmacologie[16,17]

1. Hypothèse dopaminergique

Les effets thérapeutiques et indésirables des antipsychotiques reposent principalement sur leur action sur le système dopaminergique.

Il existe quatre voies dopaminergiques (*Figure 33*) qui constituent le système dopaminergique : les voies mésolimbique, mésocorticale, nigrostriée et tubéro-infundibulaire.

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques se situent au niveau du tronc cérébral, principalement au niveau du mésencéphale et dans une moindre mesure au niveau de l'hypothalamus. Leurs projections sont longues et diffuses.

[16] Franck N, Fromager F, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-68272/ [Internet]. 18 oct 2014 [consulté 23 janv 2018];12(1). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/931807/resultatrecherche/1

[17] Jeon SW, Kim Y-K. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. Int J Mol Sci. 18 oct 2017;18(10).

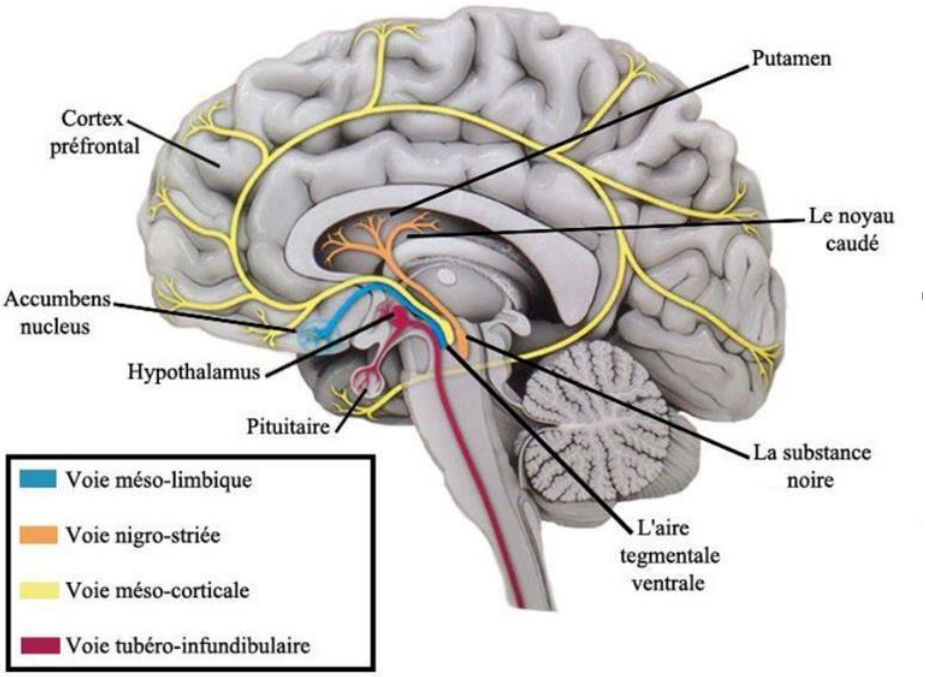


Figure 33 : Les voies dopaminergiques[18]

a) La voie mésolimbique

La voie mésolimbique relie l'aire tegmentale ventrale au *noyau accumbens*, aux noyaux du septum latéral, au cortex piriforme et à l'amygdale.

Cette voie intervient dans la régulation de la vie émotionnelle, le contrôle de la motivation et donc dans l'association des actions et de leurs conséquences. Elle joue ainsi un rôle dans le renforcement positif des comportements apportant du plaisir.

En cas d'hyperfonctionnement de cette voie, comme dans le cas de la schizophrénie, cela entraîne des associations inadéquates entre l'intention du sujet et des évènements extérieurs, donnant une importance anormale à des objets externes ou des représentations internes. On constate alors l'apparition de pensées inappropriées caractéristiques des psychoses.

Par conséquent, l'action antagoniste des antipsychotiques principalement recherchée concerne cette voie. Le but étant d'obtenir un effet thérapeutique par opposition à l'hyperdopaminergie sous-corticale.

b) La voie mésocorticale

La voie mésocorticale est constituée de fibres provenant de l'aire tegmentale ventrale, et se projetant vers le cortex frontal, cingulaire et les régions septohippocampiques.

[18] Les voies dopaminergiques.jpg (895×743) [Internet]. [consulté 27 mai 2018]. Disponible sur: https://3.bp.blogspot.com/-UVebcObyB8k/WCsT3DcwPuI/AAAAAAAAACU/4unJYogKDssuiZrfY7nhqug28RGWaCvcQCLcB/s1600/1.jpg

Elle favorise les performances du lobe préfrontal c'est-à-dire tout ce qui concerne la planification des actions et leur déclenchement. Elle est nécessaire à certaines activités mnésiques et processus attentionnels.

Les patients atteints de schizophrénie présentent une hypoactivité de cette voie entraînant les symptômes négatifs caractéristiques de la pathologie mais aussi un déficit attentionnel et exécutif.

Les antipsychotiques, en particulier de première génération, du fait de leur activité antagoniste dopaminergique, aggravent cet hypofonctionnement. En conséquence, une augmentation de ces symptômes négatifs et l'apparition de déficits attentionnels et exécutifs secondaires sont constatées.

c) La voie nigrostriée

Cette voie est constituée de fibres provenant d'une région de la substance noire et se projetant vers le noyau caudé et le putamen.

Ces fibres sont impliquées dans le contrôle des mouvements.

Si le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 par les antipsychotiques sur cette voie dépasse un certain seuil (80%), des symptômes extrapyramidaux (syndrome parkinsonien, dyskinésies aigues ou akathisie) apparaissent.

L'utilisation à long terme de ces médicaments donne lieu à une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques D2 de cette voie. Des dyskinésies dites tardives peuvent alors apparaître.

Ce sont des effets secondaires neurologiques très fréquents et gênants des antipsychotiques de première génération.

d) La voie tubéro-infundibulaire

Cette voie est constituée par des fibres provenant du noyau arqué de l'hypothalamus, se projetant vers l'éminence médiane et la *pars intermedia* de l'hypophyse.

Les antipsychotiques, au niveau de cette voie, diminuent l'effet d'inhibiteur de la dopamine, au niveau de l'hypophyse, sur la sécrétion de prolactine. Cela engendre une hyperprolactinémie ayant pour conséquence chez les femmes, une aménorrhée et une galactorrhée et une impuissance, chez les hommes. En effet, la prolactine exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus induisant une diminution de la production de FSH

(follicle-stimulating hormone) et de LH (luteinizing hormone) par l'hypophyse, engendrant alors une diminution des taux d'estrogènes et progestérone chez les femmes et de testostérone chez les hommes. À long terme, cette hyperprolactinémie, si elle est associée à une diminution des taux d'estrogènes chez la femme et de testostérone chez l'homme, peut entraîner une déminéralisation osseuse responsable de nombreuses fractures.

2. Notion d'atypicité

a) Action antagoniste sérotoninergique 5-HT$_{2A}$

Le double antagonisme dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT$_{2A}$ est la principale caractéristique des antipsychotiques de deuxième génération. En 1989, Meltzer définit même l'utilisation du rapport entre le taux d'occupation des récepteurs 5-HT$_{2A}$ et celui des récepteurs D2 comme élément pour classer les antipsychotiques en tant qu'antipsychotique de première ou de deuxième génération.

$$\frac{Taux\ d'occupation\ des\ récepteurs\ 5-HT_{2A}}{Taux\ d'occupation\ des\ récepteurs\ D2} < 1$$

Un rapport inférieur à 1 correspond à un faible taux d'occupation des récepteurs 5-HT$_{2A}$ et un fort taux d'occupation des récepteurs D2. Il permet de classer l'antipsychotiques en tant que première génération.

$$\frac{Taux\ d'occupation\ des\ récepteurs\ 5-HT_{2A}}{Taux\ d'occupation\ des\ récepteurs\ D2} > 1$$

Un rapport supérieur à 1, à l'inverse, correspond à un taux d'occupation des récepteurs 5-HT$_{2A}$ supérieur à celui des récepteurs D2. L'affinité du médicament est plus fort pour les récepteurs sérotoninergiques. Cette propriété est un élément caractéristique important de l'atypicité d'une molécule antipsychotique.

Concernant la *voie mésocorticale*, les antipsychotiques atypiques vont agir de manière antagoniste au niveau des récepteurs 5-HT$_{2A}$ présents en post-synaptique sur les neurones dopaminergiques. Cette liaison atténue l'action antagoniste dopaminergique de l'antipsychotique au niveau des récepteurs D2 striataux, permettant d'augmenter le taux de dopamine sur cette voie. Cela donne lieu à l'amélioration des symptômes négatifs de la schizophrénie et la prévention des effets indésirables neurologiques par atténuation des déficits, respectivement, primaire et secondaire, en dopamine au niveau préfrontal.

D'autres récepteurs 5-HT_{2A} sont retrouvés dans la *voie mésolimbique* au niveau des neurones glutamatergiques. L'action d'un antipsychotique atypiques entraîne une diminution de la transmission du glutamate et donc celle de la dopamine, permettant la diminution de la symptomatologie positive.

En ce qui concerne la *voie nigrostriée*, la liaison des antipsychotiques atypiques aux récepteurs 5-HT_{2A} permet la libération de dopamine et la diminution du taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 par les antipsychotiques, par le biais de la transmission glutamatergique. En effet, les récepteurs post-synaptiques 5-HT_{2A} sont présents sur les neurones glutamatergiques de cette voie. Le glutamate libéré agit dans le tronc cérébral sur les neurones gabaergiques qui, une fois le GABA (acide γ-aminobutyrique) transmis, entraînent l'inhibition de la libération de la dopamine dans le *locus niger*. Cela permet donc de diminuer l'apparition de symptômes extrapyramidaux et donc d'améliorer la tolérance neurologique de ces molécules.

Au niveau de la *voie tubéro-infundibulaire*, les effets antagonistes 5-HT_{2A} des antipsychotiques atypiques s'opposent en partie aux effets antagonistes D2 sur les cellules galactophores, diminuant ainsi les risques d'hyperprolactinémie.

Toutefois, même si l'action au niveau sérotoninergique permet de limiter un certain nombre d'effets indésirables, elle peut aussi être à l'origine d'une nouvelle catégorie d'effets secondaires. En effet, la sérotonine diminuant l'appétit, l'action antagoniste 5-HT_{2A} des antipsychotiques atypiques contribue à entraîner une prise de poids plus importante qu'avec les antipsychotiques de première génération.

b) Autres critères

La notion d'antagonisme sérotoninergique n'est pas un critère suffisant pour déterminer la génération d'un antipsychotique. En effet, la chlorpromazine, par exemple, possède des effets inhibiteurs sur les récepteurs 5-HT_{2A} mais n'est pas pour autant classer comme atypique. À l'inverse, l'amisulpride, considéré comme antipsychotique de deuxième génération et ne présentant pas d'effet indésirable neurologique, ne possède qu'une action sur les récepteurs dopaminergiques D2 et D3.

La *vitesse de dissociation* de la molécule au récepteur D2 a également été évoquée. Effectivement, les molécules dites de deuxième génération présentent une liaison au récepteur moins forte et donc moins longue dans le temps. Leur vitesse de dissociation est plus rapide.

Elles n'entraînent pas de blocage prolongé et importante de ces récepteurs, à l'inverse de ce qui est observé avec les antipsychotiques classiques qui ont tendance à présenter une affinité plus élevée et donc une constante de dissociation plus lente au niveau des récepteurs dopaminergiques centraux. Ainsi, cela permet de limiter les effets indésirables dus à l'antagonisme dopaminergique sur les différentes voies neuronales.

Le *taux d'occupation des récepteurs D2* est une hypothèse concernant l'apparition au non d'effets indésirables. En effet, les symptômes extrapyramidaux apparaissent généralement lorsque le taux d'occupation des récepteurs D2 dépasse les 80 %, voire plus au niveau de la voie nigrostriée. Un taux d'occupation d'environ 60 % permettrait, en revanche, d'observer l'effet thérapeutique recherché sans pour autant constater l'apparition de ce type d'effets indésirables. Les antipsychotiques atypiques présentant une affinité moindre pour les récepteurs D2 comparativement aux antipsychotiques de première génération, cela pourrait donc expliquer la diminution des effets extrapyramidaux avec cette classe.

Néanmoins, l'action des antipsychotiques atypiques ne se limite pas à l'antagonisme dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT_{2A}. En effet, selon les molécules, ils peuvent présenter également des actions sur d'autres récepteurs tels que les récepteurs dopaminergiques D1 et D4 ou les récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{2C}, 5-HT_3, 5-HT_6, 5-HT_7) mais encore les récepteurs muscariniques, histaminergiques, cannabinoïdes, à l'adrénaline (α_1 et α_2) et à la noradrénaline. Cela pourrait donc expliquer leur efficacité.

3. Schéma récapitulatif

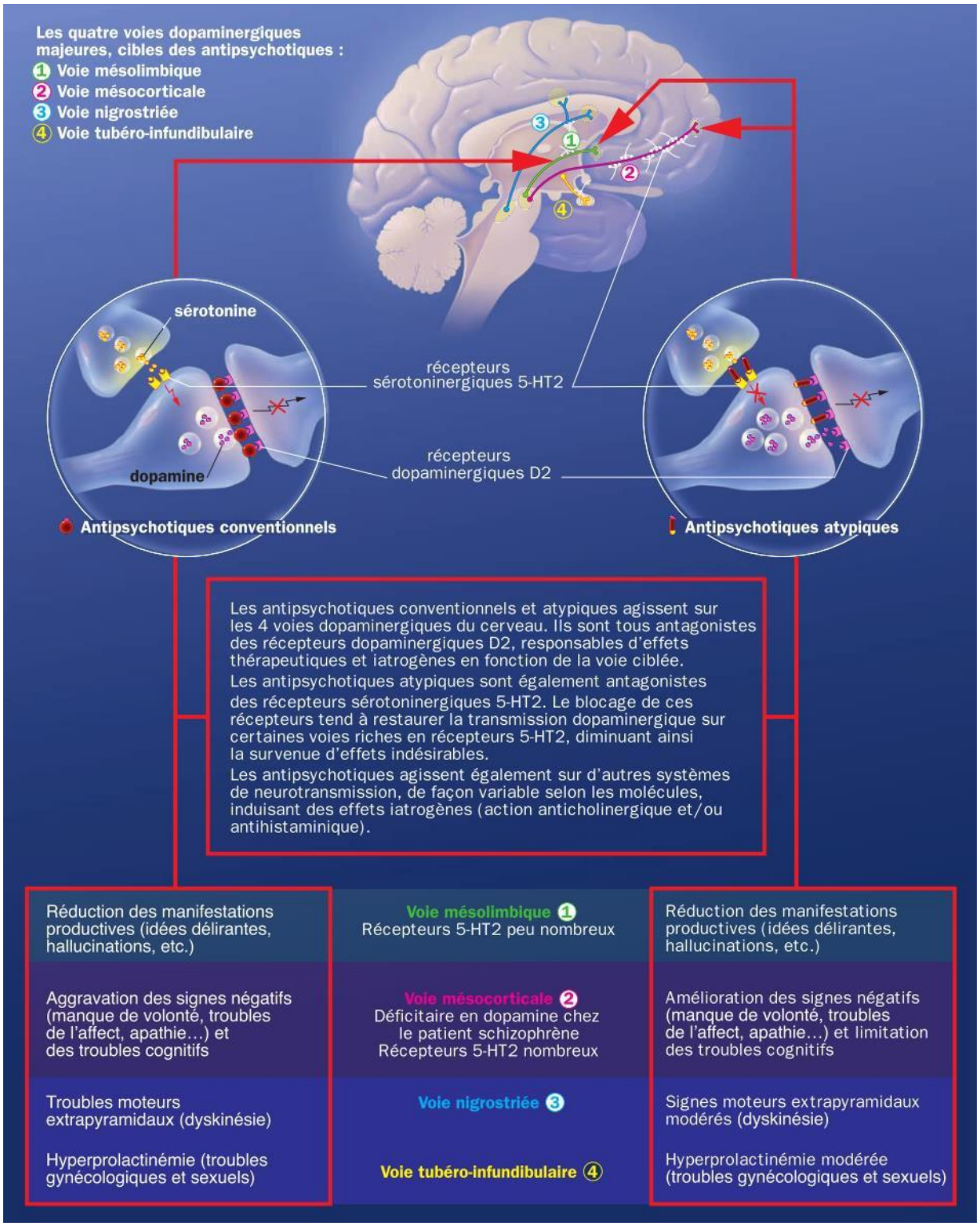


Figure 34 : Pharmacologie des antipsychotiques[19]

[19] LA SCHIZOPHRÉNIE - Le Moniteur des Pharmacies n° 3052 du 25/10/2014 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [consulté 19 févr 2018]. Disponible sur: http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3052/la-schizophrenie.html

4. Vers une troisième génération…

L'aripiprazole considérée comme antipsychotique atypique se différencie tout de même des autres molécules de cette classe en termes de profil pharmacologique. En effet, cette molécule possède la propriété d'agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 contrairement aux autres antipsychotiques agissant de manière antagoniste sur ces récepteurs.

a) Notion d'agonisme partiel dopaminergique post-synaptique[20]

L'agonisme partiel de la molécule lui permet de se comporter à la fois comme antagoniste D2 quand le tonus dopaminergique est élevé mais également comme agoniste d'activité modérée dans les situations où ce tonus est faible. Cela diminue la transmission dopaminergique excessive sans l'arrêter entièrement et donc empêche le blocage dopaminergique complet induit par une molécule antagoniste D2. En outre, lorsque cette transmission est défaillante, l'action agoniste permet de l'augmenter. Cette action permettrait d'avoir un effet thérapeutique, antipsychotique suffisant sans pour autant engendrer les effets extrapyramidaux et endocriniens présentés par les autres antipsychotiques.

b) Aripiprazole[21]

L'aripiprazole (*Figure 35*) fait partie de la classe des dihydroquinolones.

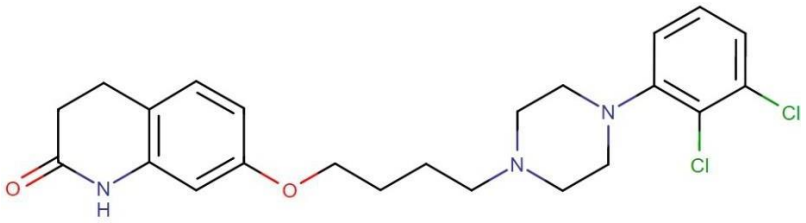


Figure 35 : Structure chimique de l'aripiprazole

Son profil pharmacologique (*Figure 36*) différencie cette molécule des autres antipsychotiques atypiques, ce qui fait entrevoir l'apparition d'une troisième génération d'antipsychotiques.

[20] Une nouvelle approche de la prise en charge de la schizophrénie : les agonistes partiels des récepteurs D2 de la dopamine - [PDF Document] [Internet]. Vdocuments.site. [consulté 9 avr 2018]. Disponible sur: https://vdocuments.site/documents/une-nouvelle-approche-de-la-prise-en-charge-de-la-schizophraniea-les.html

[21] Costentin J. Nouvelle stratégie pharmacologique dans la schizophrénie : les agonistes partiels des récepteurs dopaminergiques D2. Caractéristiques principales de l'aripiprazole. http://www.em-premium.com/data/revues/00137006/v35i1/S001370060800314X/ [Internet]. 27 févr 2009 [consulté 9 févr 2018]; Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/202143/resultatrecherche/1

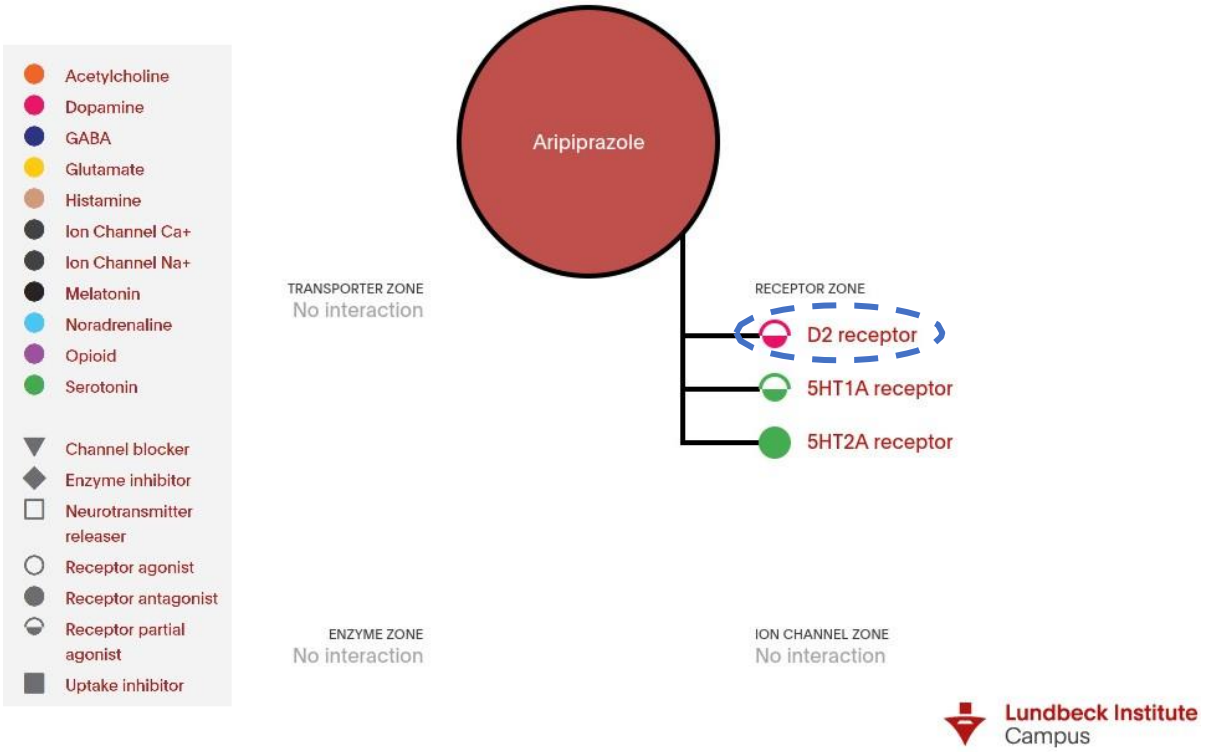


Figure 36 : Profil pharmacologique de l'aripiprazole[22]

Elle partage son antagonisme sérotoninergique 5-HT_{2A} avec les autres antipsychotiques atypiques. Mais elle présente, également, un agonisme partiel dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT_{1A}, qui la différencie des autres molécules de cette classe. De plus, contrairement à ces autres molécules, son affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} est moindre que celle pour les récepteurs D2.

Son action sur les récepteurs sérotoninergiques lui permet de diminuer l'incidence du syndrome extrapyramidal. En outre, l'action antagoniste sur les récepteurs 5-HT_{1A} pourrait être à l'origine d'un effet anxiolytique et antidépresseur.

[22] Progress In Mind _ Aripiprazole [Internet]. [consulté 14 févr 2018]. Disponible sur: https://institute.progress.im/en/medlib/medicine/45

II. Troubles métaboliques et risques cardiovasculaires associés à la prise des antipsychotiques de seconde génération

Les patients atteints d'une pathologie mentale sévère ont une espérance de vie réduite notamment à cause de la fréquence élevée de pathologies cardiovasculaires. Les affections métaboliques (obésité, diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle) en sont un déterminant majeur.

L'instauration d'un traitement par antipsychotiques a considérablement amélioré le pronostic évolutif de la schizophrénie d'autant plus si le traitement est instauré précocement. La meilleure tolérance neurologique des antipsychotiques de seconde génération par rapport à celle des antipsychotiques de première génération justifie leur utilisation en première intention. En effet, cela a permis d'augmenter le confort lié à la prise de ces médicaments. Cependant, la puissante action antipsychotique des antipsychotiques de seconde génération est associée à des effets indésirables métaboliques très marqués. Cela concerne particulièrement les antipsychotiques de la famille des dibenzodiazépines (clozapine, olanzapine et quétiapine).

C'est de ces effets secondaires métaboliques dont il sera question dans cette deuxième partie.

A. Obésité

1. Définition

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), l'obésité est « une accumulation anormale ou excessive des graisses qui présente un risque pour la santé ». Elle peut être centrale (viscérale, associée à des complications métaboliques) ou périphérique (sous-cutanée) ; androïde (au niveau du tronc et de l'abdomen) ou gynoïde (au niveau des hanches et des cuisses).[23,24]

Pour les adultes, l'indice de masse corporelle (IMC) constitue la mesure la plus communément utilisée afin de mesurer le surpoids.

[23] OMS | Obésité et surpoids [Internet]. WHO. [consulté 9 avr 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/

[24] OMS | Surpoids et obésité : définitions [Internet]. WHO. [consulté 9 avr 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/fr/

$$IMC = \frac{poids\ (kg)}{taille^2(m)}$$

On parle de surpoids lorsque l'$IMC \geq 25\ kg/m^2$ et d'obésité quand l'$IMC \geq 30\ kg/m^2$.

Dans le cadre de l'obésité, il existe des valeurs seuils qui caractérisent trois groupes à risques de complications somatiques :

- Obésité « modérée », de classe I : $30 \leq IMC \leq 35\ kg/m^2$
- Obésité sévère, à « haut » risque, de classe II : $35 \leq IMC \leq 40\ kg/m^2$
- Obésité morbide, à « extrêmement haut » risque, de classe III : $IMC \geq 40\ kg/m^2$[25]

2. Prise de poids et antipsychotiques

La prise de poids est fréquente lors des traitements par antipsychotiques qu'ils soient conventionnels ou atypiques.

En théorie, la prise de poids est liée à une augmentation des apports caloriques, associée ou non à une diminution de l'activité physique, et/ou une diminution du métabolisme de base. Mais en pratique, la prise de poids est principalement due à l'augmentation des apports caloriques plutôt qu'à une diminution de la thermogenèse.

Théorie : $Prise\ de\ poids = \uparrow apports\ caloriques \pm \downarrow activité\ physique \pm \downarrow métabolisme\ de\ base$

Pratique : $Prise\ de\ poids = \uparrow \boldsymbol{apports\ caloriques}\ (\pm \downarrow activité\ physique \pm \downarrow métabolisme\ de\ base)$

Le mécanisme conduisant à l'augmentation des apports caloriques n'est pas encore clairement élucidé mais impliquerait plusieurs hormones, peptides, neurotransmetteurs et récepteurs.

Il serait lié, entre autres, à l'antagonisme des antipsychotiques pour les récepteurs histaminergiques H1, sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT_{2C} et dopaminergiques D2 ; et à leur agonisme pour les récepteurs histaminergiques H3 (*Figure 37*).

[25] Duval F. Affections métaboliques et psychiatrie. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-60022/ [Internet]. 6 mars 2013 [consulté 23 janv 2018];10(2). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/788884/resultatrecherche/1

Metabolic Syndrome	Receptor Activity						
	H1	H3	5-HT1A	5HT-2C	M3	D2	PPARS
Weight gain	(−)	(+)	(−)	(−)		(−)	
Glucose dysregulation	(−)			(−)	(−)		
Dyslipidemia							(−)

(+): Agonism, (−): Antagonism, PPARs: Peroxisome proliferator-activated receptors.

Figure 37 : Récepteurs liés aux anomalies métaboliques[26]

L'homéostasie énergétique de la prise alimentaire est contrôlée par l'hypothalamus, en particulier par le noyau arqué ainsi que par le tronc cérébral et notamment par le complexe vagal dorsal (CVD). Ce dernier est la porte d'entrée des signaux neurosensoriels au niveau du système nerveux central (SNC). En effet, il reçoit les signaux nerveux (système gastrique, …) et hormonaux.

En outre, la prise alimentaire est une notion de plaisir. Elle est donc régie par le système de la récompense et ainsi implique le système dopaminergique.

a) Mécanismes de la prise de poids[27]

(1) Système sérotoninergique

La sérotonine est impliquée dans le phénomène de satiété et de prise alimentaire. Selon une étude préclinique, l'exposition à l'olanzapine pendant 36 jours a conduit à un blocage chronique des récepteurs 5-HT_{2A} ayant pour conséquence une *down regulation* des récepteurs du neuropeptide Y (NPY). L'hypersécrétion consécutive de ce peptide orexigène entraînerait une perturbation de la régulation centrale de l'appétit. L'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} par la clozapine a conduit à la même situation mais également à une diminution de la recapture du glucose au niveau des muscles squelettiques ainsi qu'à une stimulation de la production de glucose et de cortisol par le foie. On peut en déduire que l'antagonisme au niveau des récepteurs 5-HT_{2A} est lié à une augmentation de la prise alimentaire associée à une diminution de la sensibilité à l'insuline.

Le traitement chronique par clozapine diminue également le nombre de récepteurs 5-HT_{2C} dans plusieurs aires du cerveau or la stimulation de ces récepteurs est liée à la satiété et

[26] Jeon SW, Kim Y-K. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. Int J Mol Sci. 18 oct 2017;18(10)

[27] Franck N, Fromager F, Thibaut F. Surveillance d'un traitement par antipsychotique. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-69472/ [Internet]. 7 mai 2015 [consulté 23 janv 2018];12(3). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/973960/resultatrecherche/1

à une diminution de la prise alimentaire. La diminution du nombre de récepteurs 5-HT_{2C} participe donc également à l'augmentation de l'apport calorique.

Toutefois, l'association d'un agoniste partiel tel que l'aripiprazole à la clozapine ou à l'olanzapine dans le traitement de la schizophrénie est efficace pour diminuer la prise de poids. Les récepteurs 5-HT_6 pourraient également avoir un rôle mais moins important que les deux autres sous-types.

(2) Système dopaminergique

Selon plusieurs auteurs, l'hyperphagie pourrait être due à un blocage des récepteurs D2 dans l'hypothalamus latéral et à une hyperprolactinémie induite par un blocage des récepteurs D2 hypophysaires. En effet, le taux de prolactine est proportionnel à l'IMC.

Une étude chez des sujets obèses a montré que la densité des récepteurs D2 du striatum était inversement proportionnelle au poids du sujet. L'hypothèse était donc que la diminution des récepteurs D2 était une prédisposition à un comportement de renforcement. La nourriture serait donc un moyen temporaire de compenser la sensibilité diminuée des circuits de la récompense.

Mais les récepteurs D2 ne sont pas les seuls récepteurs dopaminergiques impliqués. En effet, la clozapine, de par son antagonisme pour les récepteurs D3, pourrait engendrer une diminution de l'expression de l'acide ribonucléique messager (ARNm) d'un peptide anorexigène, *cocaine amphetamide related transcript* (CART). Or une mutation du gène codant ce peptide est liée à une obésité sévère et à une diminution de la dépense énergétique chez l'homme.

(3) Système histaminergique

Les récepteurs histaminergiques H1 sont les plus impliqués dans le prise de poids (corrélation de Spearman *[mesure de dépendance statistique non paramétrique entre deux variables]* : $p = -0{,}72$; $p < 0{,}01$).

Les corps cellulaires de neurones histaminergiques sont situés dans les noyaux tubéromamillaires de l'hypothalamus. Ces neurones se projettent dans trois aires hypothalamiques : l'hypothalamus ventromédian (HVM), les noyaux paraventriculaires (NPV), et le noyau arqué, ainsi qu'au niveau du noyau du tractus solitaire (NTS) du tronc cérébral.

Les récepteurs H1 de l'HVM et des NPV possèdent un rôle important dans la régulation de la prise alimentaire. Dans une étude chez le rat, il a été constaté une diminution de la densité des récepteurs H1 au niveau de l'HVM et du noyau arqué après administration d'olanzapine mais pas suite à la prise d'aripiprazole ou d'halopéridol.

Le niveau d'expression d'ARNm des récepteurs H1 au niveau du noyau arqué est inversement proportionnel à la prise de poids et à la masse graisseuse. De plus, la puissance antagoniste H1 est corrélée positivement au pouvoir orexigène.

Une étude menée par Kim *et al.* a montré que l'antagonisme des récepteurs H1 par la clozapine ou l'olanzapine augmentait le taux de protéines kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) au niveau de l'hypothalamus. Or, l'AMPK participe à la régulation de la prise alimentaire. Son activité dans le noyau arqué et les NPV est inhibée par des agents anorexigènes tels que la leptine, l'hyperglycémie et la prise alimentaire. À l'inverse, elle est augmentée par un agent orexigène, l'*agouti related peptide* (AgRP).

De plus, l'histamine possèderait un rôle dans la dépense énergétique du corps via la thermogenèse et la lipolyse. Effectivement, l'activation des récepteurs H1 au niveau des neurones des NPV et de l'aire préoptique (POA) permet, par augmentation de l'activité d'une partie des neurones du raphé pallidus et du bulbe ventrolatéral, d'activer la thermogenèse à partir du tissu adipeux brun. Elle aurait également un rôle dans la lipolyse et possiblement dans la lipogenèse à partir du tissu adipeux blanc.

Une équipe australienne a montré qu'au début d'un traitement par ASG, l'antagonisme H1 activerait l'AMPK au niveau de structures hypothalamiques (noyau arqué, NPV, HVM) et possiblement au niveau du neurotransmetteurs, ce qui favoriserait l'hyperphagie et la prise de poids. Puis l'antagonisme H1 au niveau des NPV et de l'aire préoptique entraînerait une diminution de l'activité sympathique responsable de la lipogenèse et une diminution de la lipolyse, conduisant à une prise de poids supplémentaire.

Les autorécepteurs H3 pourraient également avoir un rôle dans la prise de poids sous antipsychotiques puisqu'ils possèdent un rôle dans la synthèse et la libération d'histamine par les neurones.

(4) Système cannabinoïde

Les récepteurs cannabinoïdes sont fortement exprimés dans le cerveau des patients souffrant de schizophrénie.

Le système cannabinoïde est impliqué dans la modulation de la balance énergétique puisqu'il renforce la motivation à trouver de la nourriture et à manger. Il possède un rôle de médiateur orexigène ou anorexigène de l'hypothalamus et intervient dans le système de la leptine.

L'activation des récepteurs cannabinoïdes donne lieu à une stimulation de l'appétit et à une prise alimentaire. Ce mécanisme fait sans doute intervenir un peptide orexigène appelé ghréline.

De plus, les récepteurs CB1 ont un rôle dans la régulation de l'activation des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}.

Une expérience chez le rat avec administration au long cours de rispéridone a montré une augmentation de l'affinité pour les récepteurs CB1 au niveau du noyau arqué, de l'hippocampe et de l'amygdale sans toutefois constater une augmentation du nombre de récepteurs.

Une autre expérience chez le rat a cherché à démontrer l'impact des antipsychotiques de deuxième génération sur la densité de récepteurs cannabinoïdes au niveau du CVD. Au bout d'une semaine, la prise d'olanzapine avait entraîné une forte diminution de nombre de récepteurs (39%) mais aucun changement n'avait été constaté avec la prise d'halopéridol et d'aripiprazole. Après 12 semaines, le traitement par olanzapine avait engendré une diminution de 46% du nombre de récepteurs, avec l'aripiprazole, la diminution était de 12% et le traitement par halopéridol n'avait eu aucun impact. Une prise de poids n'avait été constatée qu'avec l'olanzapine. Une étude a donc fait naître l'hypothèse que les ASG contribuent à augmenter la libération d'endocannabinoïdes ayant pour conséquence compensatoire une diminution du nombre de récepteurs cannabinoïdes.

La prise de poids serait donc en partie due à une augmentation de la libération d'endocannabinoïdes entraînant une inhibition des neurones anorexigènes à la pro-opiomélanocortine (POMC) du CVD car la densité des récepteurs cannabinoïdes diminuent par compensation pour essayer de rétablir l'homéostasie métabolique.

(5) Leptine

La leptine est une hormone anorexigène sécrétée majoritairement par les adipocytes. Son taux sanguin est corrélé à la masse adipeuse de l'organisme et donc à l'IMC. Elle possède

un rôle dans la régulation à long terme de l'homéostasie énergétique pour le contrôle central de l'appétit et de l'activité métabolique périphérique.

Elle se lie aux récepteurs membranaires des cellules de l'HVM au niveau central et aux cellules périphériques, des muscles squelettiques et des cellules β des îlots de Langerhans.

La leptine stimule l'expression de neuropeptides anorexigènes tels que la POMC et inhibe l'expression de neuropeptides orexigène tels que le neuropeptide Y (NPY).

La leptine et l'insuline feraient un lien entre la régulation de l'homéostasie énergétique et le circuit de la récompense. En effet, au niveau cellulaire, elles contribuent à augmenter la recapture de la dopamine au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et ainsi diminuent le taux de dopamine synaptique au niveau du *noyau accumbens*.

Chez les souris *knockout* pour le récepteur H1, l'effet de la leptine est réduit. En effet, lors d'une expérience chez des souris, il a été constaté qu'une injection de leptine dans leur cerveau engendrer une diminution significative de l'apport alimentaire et du poids corporel mais ces effets n'ont pas été constatés chez des souris déficientes en récepteurs H1. L'interaction avec les voies de la médiation des récepteurs H1 est cruciale pour que la leptine soit efficace dans le contrôle de la satiété et de la consommation d'énergie c'est-à-dire pour exercer ses fonctions anorexigènes et de thermorégulation.

Il est possible que les antipsychotiques affectent l'expression du gène de la leptine, ce qui induirait la prise de poids. En effet, la clozapine ou l'olanzapine augmente de façon significative les concentrations plasmatiques de leptine, ce qui serait attribuable à l'augmentation du stockage périphérique des graisses induite par ces molécules et entraînant une augmentation de la libération de la leptine dans les tissus adipeux. Selon certains auteurs, les antipsychotiques induiraient une augmentation des concentrations de leptine en perturbant la voie de la leptine dans l'hypothalamus, affaiblissant ainsi la sensibilité à la leptine.[28]

(6) Ghréline

La ghréline est un peptide sécrété par l'estomac avec une forme active acylée.

La ghréline acylée est le seul peptide orexigène du tractus gastro-intestinal. Elle a un effet stimulateur de la prise alimentaire par activation des neurones à NPY et AgRP du noyau arqué

[28] Jeon SW, Kim Y-K. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. Int J Mol Sci. 18 oct 2017;18(10).

par le biais de son récepteur, le GHS-R 1a. Elle est impliquée dans la prise alimentaire due à l'activation du système de la récompense et possède un pouvoir adipogène.

Elle pourrait entraîner une augmentation de la masse grasse par activation de l'AMPK au niveau central, par stimulation d'une lipoprotéine lipase, la *fatty-acyl synthase*, et par l'expression du facteur de transcription adipogénique PPAR γ au niveau périphérique.

Au niveau des adipocytes, la ghréline inhibe la lipolyse induite par la signalisation β-adrénergique et inhibe également la libération de lipides.

Donc, la ghréline augmente la masse grasse et la prise de poids. Mais elle possède également une possible action hyperglycémiante.

Le taux de ghréline est inversement proportionnel à l'IMC.

Cependant, une augmentation du taux de ghréline n'est constatée que pour des durées de traitement supérieures à un an. En deçà, ce taux diminue ou reste constant. Or la prise de poids sous antipsychotiques a généralement lieu durant cette première année donc l'effet causal de la ghréline sur la prise de poids sous ASG est peu probable. L'augmentation du taux de ghréline serait plutôt en lien avec la prise de poids.

(7) Autres

Les systèmes adrénergique (récepteurs α_1 et α_2) et muscarinique (récepteurs M3) participent également aux mécanismes de la prise de poids par leur action sur l'insuline et la glycémie.

Mais surtout, l'individualité génétique a une grande importance et explique les différences importantes de prise de poids d'une personne à l'autre suivant le même traitement.

(8) Schéma récapitulatif

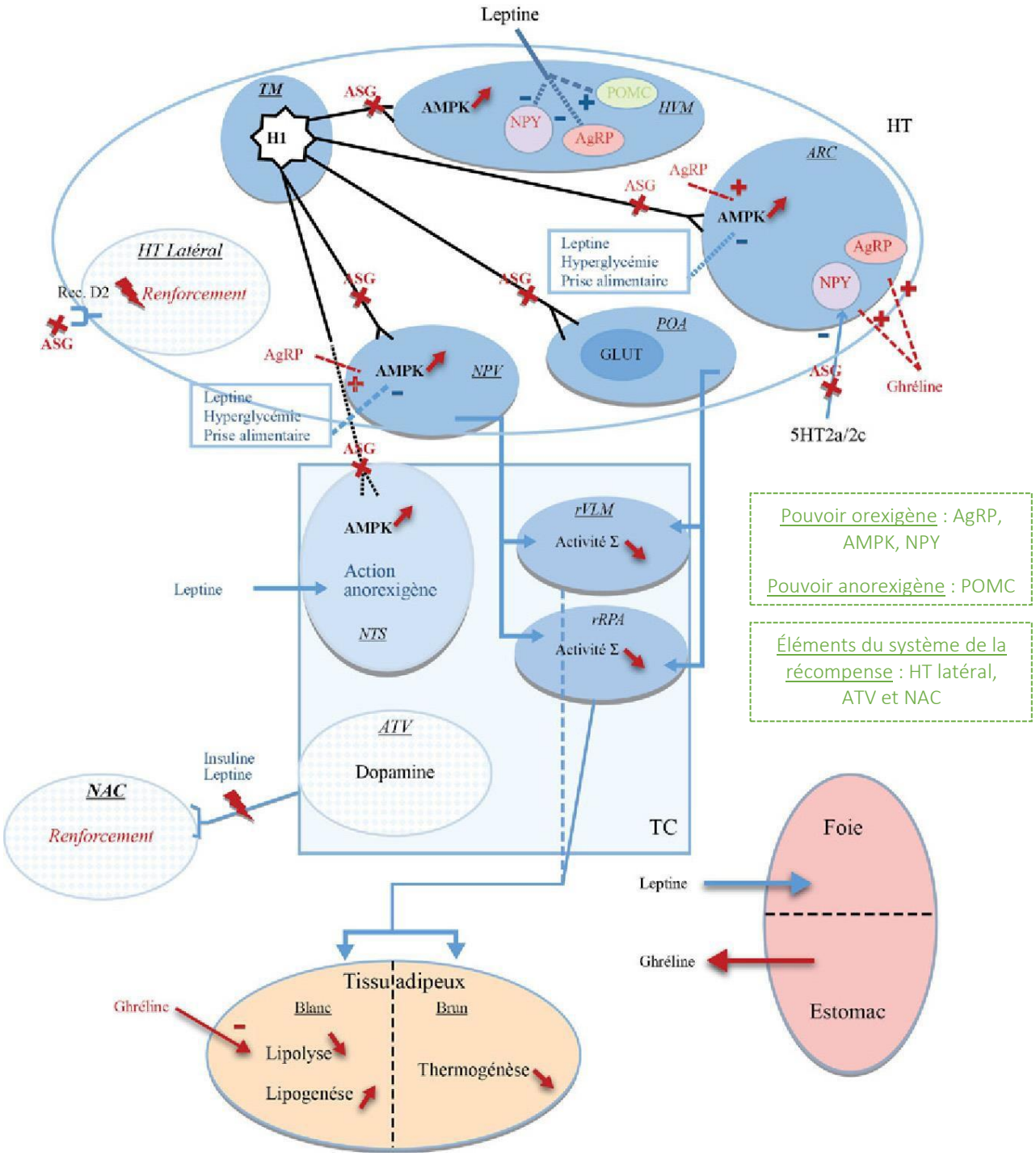


Figure 38 : Impact des antipsychotiques sur la régulation pondérale[29]

AgRP : agouti related peptide ; AMPK : protéine kinase activée par l'AMP ; ARC : noyau arqué ; ASG : antipsychotiques de seconde génération ; ATV : aire tegmentale ventrale ; GLUT : neurones glutamatergiques ; H1 : neurone à histamine ; HT : hypothalamus ; HVM : hypothalamus ventromédian ; Nac : noyau accumbens ; NPV : noyaux paraventriculaires ; NTS : noyau du tractus solitaire ; POA : aire préoptique ; NPY : neuropeptide Y ; POMC : pro-opiomélanocortine ; RecD2 : récepteur dopaminergique D2 ; rRPA : partie rostrale du noyau du raphé pallidus ; rVLM : partie rostrale du bulbe ventrolatéral ; TC : tronc cérébral ; TM : noyaux tubéromammilaires ; Σ : sympathique.

[29] Franck N., Fromager F., Thibaut F. Prescrire les antipsychotiques. Propriétés et modalités d'utilisation. Elsevier Masson; 2015. 383 p.

b) *Importance de la prise de poids provoquée par les antipsychotiques*[30,31]

La prise de poids varie en fonction du type d'antipsychotiques et de sa durée d'utilisation. Elle survient le plus souvent au cours des douze premières semaines de traitement et l'insuffisance pondérale à l'initiation du traitement est le facteur de risque le plus important pour la prise de poids. Bien que certaines études montrent une relation dose-dépendante entre la prise de poids et la prise du médicament, cette corrélation est complexe car le gain de poids est plus influencé par la sévérité des symptômes de la schizophrénie que par le traitement antipsychotique.

Avec la clozapine, la prise de poids moyenne se situe entre 4 et 11 kg selon les études. Pour plus de trois quarts des patients subissant cette prise de poids, elle est supérieure à 10% et pour un tiers d'entre eux, elle dépasse les 20%. Pour certains, elle atteint même plus de 30%. Cette prise de poids a lieu surtout durant la première année mais peut se prolonger durant les trois premières années.

Pour l'olanzapine, la prise de poids est similaire à celle constatée avec la clozapine. Selon une étude menée en 1997 et exploitant les résultats de quatre essais cliniques contre placebo et halopéridol soit presque 3000 dossiers, elle est en moyenne de 12 kg aux posologies usuelles c'est-à-dire entre 5 et 20mg par jour. Un faible poids à l'instauration de cette molécule est un facteur de risque vis-à-vis de cette prise de poids. Pour plus de 40% des patients sous olanzapine, la prise de poids est supérieure à 7%.

En ce qui concerne la rispéridone, la prise de poids n'est pas dose-dépendante et n'est pas en corrélation avec son taux plasmatique. La prise de poids moyenne avec cette molécule est de 2 à 3 kg à 8 semaines de l'instauration et elle est similaire à 30 semaines et 1 an.

Les données de différentes méta-analyses conduisent à la même conclusion. Les antipsychotiques de deuxième génération, et en particulier les dibenzodiazépines (clozapine, olanzapine) sont les molécules qui entraînent la prise de poids la plus importante. L'aripiprazole quant à elle, ne semble pas être associée à une prise de poids importante.

---

[30] Jeon SW, Kim Y-K. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. Int J Mol Sci. 18 oct 2017;18(10).

[31] Franck N, Fromager F, Thibaut F. Surveillance d'un traitement par antipsychotique. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-69472/ [Internet]. 7 mai 2015 [consulté 23 janv 2018];12(3). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/973960/resultatrecherche/1

Selon la méta-analyse d'Allison *et al.* (1999), après 10 semaines de traitement aux posologies usuelles, la clozapine entrainerait une prise de poids de 4,45kg, l'olanzapine de 4,15kg, la rispéridone de 2,10kg. La quétiapine, quant à elle, engendrerait une prise de poids modérée, non dose-dépendante, d'environ 3kg durant le premier mois. L'aripiprazole, par contre, est à l'origine d'une prise de poids très minime puisqu'inférieure à 1kg.

Leucht *et al.* (2013) (*Figure 39*) ont mené une étude sur 6 semaines en comparant certains antipsychotiques à un placebo. Tous les antipsychotiques de deuxième génération entraînent une prise de poids supérieure à celle constatée avec le placebo. Cette prise de poids est significativement supérieure à celle engendrée par l'halopéridol dans le cas de la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et la palipéridone.

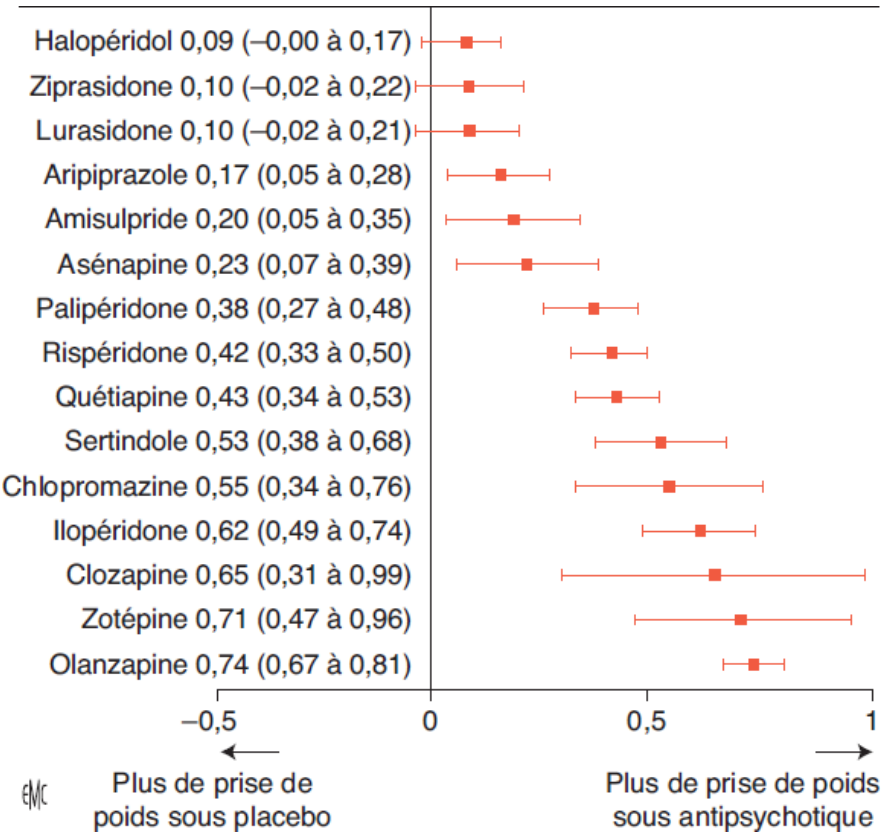


Figure 39 : Prise de poids sous antipsychotiques (différence moyenne standardisée 95 % IC)[32]

Selon la méta-analyse de Rummel-Kluge *et al.* (2010) (*Figure 40*), l'olanzapine est le produit causant la plus forte augmentation de poids (+ 2,11kg par rapport à l'amisulpride ; + 2,44 kg par rapport à la rispéridone ; + 2,68 kg par rapport à la quétiapine et + 3,9 kg par rapport à l'aripiprazole).

[32] Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F , *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013;382(9896):951-62.

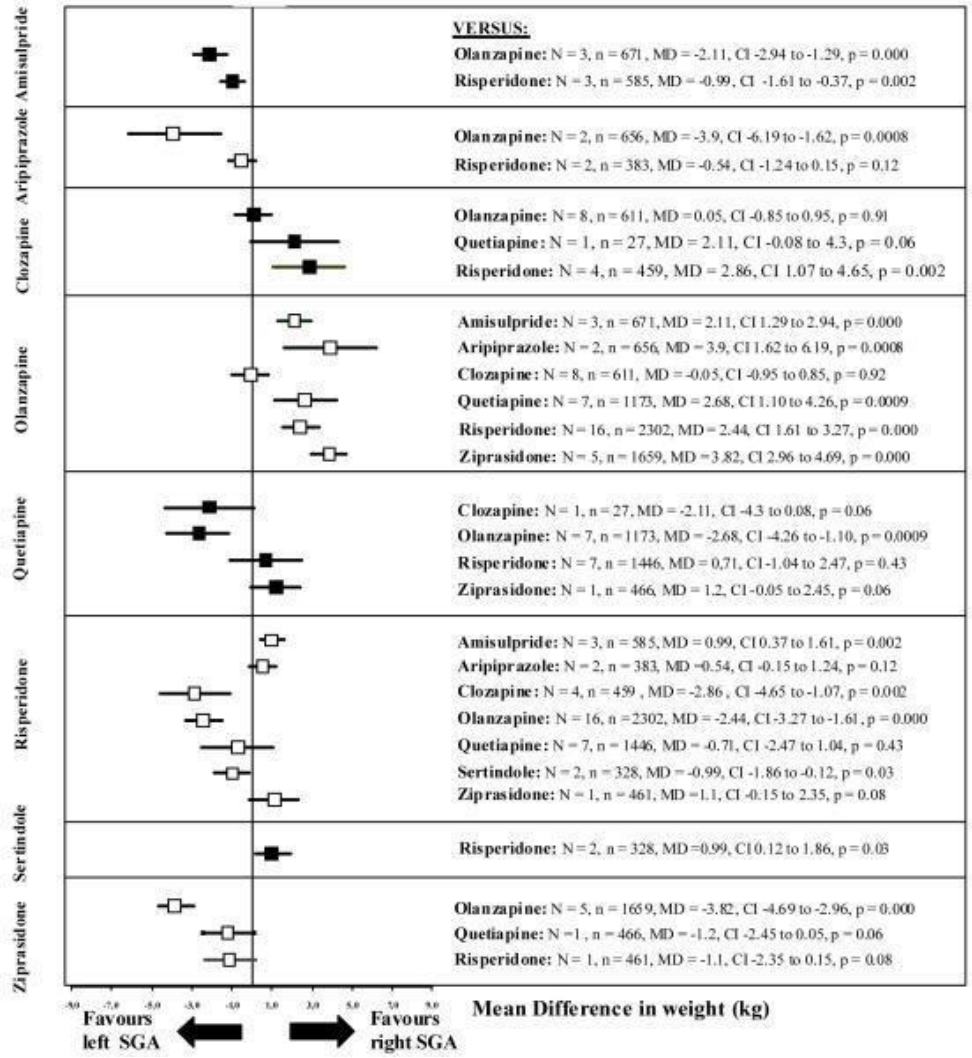


Figure 40 : Comparaison des antipsychotiques de deuxième génération en termes de prise de poids[33]

L'ASG de gauche est celui écrit verticalement sur le côté gauche. L'ASG de droite est celui écrit horizontalement sur le côté droit du graphique. N = number of studies, n = number of participants, MD = Mean Difference, CI = 95% confidence intervals.

Bak *et al.*, quant à eux, ont évalué en 2014, l'évolution de prise de poids au fil du temps. Pour cela, ils ont déterminé 4 périodes : 0 à 6 semaines, 6 à 16 semaines, 16 à 38 semaines et plus de 38 semaines. L'ensemble des antipsychotiques de deuxième génération en dehors de l'aripiprazole ont modifié de manière significative la prise de poids. C'est avec la clozapine et l'olanzapine que les plus grandes variations de poids ont été constatées. Par ailleurs, l'augmentation de poids avec l'olanzapine était significativement plus importante durant la quatrième période que dans la première (+ 1,74 kg durant la première période par rapport à la quatrième $IC_{95\%} = 0{,}50 - 2{,}99$)

[33] Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. nov 2010;123(2-3):225-33.

En outre, la prise de poids est plus importante chez des patients naïfs de tout traitement par rapport à des patients déjà traités par des antipsychotiques.[34]

B. Dyslipidémies

1. Définition[35]

Les anomalies du métabolisme lipidique peuvent concerner les triglycérides et ou le cholestérol. Chez les patients atteints de schizophrénie, le risque relatif de dyslipidémie est multiplié par 5.

Les dyslipidémies sont caractérisées par :

- Un taux élevé de LDL (low density lipoprotein) – cholestérol (également appelé « mauvais » cholestérol car correspondant à la fraction la plus athérogène du cholestérol)
- Et/ou un taux élevé de triglycérides
- Et/ou un taux de bas de HDL (high density lipoprotein) – cholestérol (également appelé « bon » cholestérol car considéré comme facteur protecteur)

$$Dyslipidémies = taux\ élevés\ de\ LDL \pm taux\ élévés\ de\ TG \pm taux\ bas\ de\ HDL$$

Le tableau suivant (*Figure 41*) permet l'interprétation du bilan lipidique. Il présente les valeurs seuil des différents paramètres ainsi que leur signification.

Paramètre	Valeur/signification de la valeur
Cholestérol total	2,00 g/l souhaitable 2,00–2,39 g/l limite haute ≥ 2,40 g/l haute
LDL-cholestérol	< 1,00 g/l optimale 1,00–1,29 g/l presque optimale 1,30–1,59 g/l limite haute 1,60–1,89 g/l haute 1,90 g/l très haute
HDL-cholestérol	< 0,40 g/l (homme) basse < 0,50 g/l (femme) basse > 0,60 g/l haute
Triglycérides	< 1,50 g/l souhaitable > 1,50 g/l haute

HDL : *high density lipoprotein* ; LDL : *low density lipoprotein*.

Figure 41 : Interprétation du bilan lipidique[34]

[34] Franck N, Fromager F, Thibaut F. Surveillance d'un traitement par antipsychotique. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-69472/ [Internet]. 7 mai 2015 [consulté 23 janv 2018];12(3). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/973960/resultatrecherche/1

[35] Duval F. Affections métaboliques et psychiatrie. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-60022/ [Internet]. 6 mars 2013 [consulté 23 janv 2018];10(2). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/788884/resultatrecherche/1

2. Impact des antipsychotiques de deuxième génération

Les patients schizophrènes ont des risques accrus de dyslipidémies, liés entre autres à leurs habitudes de vie et plus particulièrement à leurs mauvaises habitudes alimentaires. De plus, la dyslipidémie peut être exacerbée par les antipsychotiques principalement de deuxième génération.[36] Parmi ceux-ci, les dibenzodiazépines ont le rôle iatrogène le plus marqué sur les lipides, et plus particulièrement sur les triglycérides que sur le cholestérol.

Les mécanismes donnant lieu à ces dyslipidémies et les récepteurs jouant un rôle dans la modification du métabolisme lipidique doivent encore être identifiés. Toutefois, les facteurs de transcription pour le métabolisme des lipides et des glucides, appelés *peroxisome proliferator-activated receptors*, pourraient jouer un rôle dans ces mécanismes.[37]

L'étude CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness) montre une variation moyenne du cholestérol total de + 9,4 mg/dL avec l'olanzapine et de + 6,6 mg/dL pour la quétiapine. En ce qui concerne les triglycérides, cette variation moyenne est de + 40,5 mg/dL pour l'olanzapine et de + 21,2 mg/dL pour la quétiapine. Ces résultats ont été confirmés par l'étude EUFEST (European First Episode Schizophrenia Trial). Dans cette dernière, le taux d'hypercholestérolémie ($cholestérol \geq 5{,}17\ mM$) est de 28% pour la quétiapine, et de 56% pour l'olanzapine. Celui d'hypertriglycéridémie ($triglycérides \geq 1{,}6\ mM$) est de 26% pour la quétiapine et de 39% pour l'olanzapine.

Selon la méta-analyse de Rummel-Kluge *et al.*, en 2010, l'olanzapine entraîne une augmentation du cholestérol supérieure à celle constatée avec l'aripiprazole ($n = 789$; $variation\ moyenne = +\ 15{,}35\ mg/dL$; $IC_{95\%} = [4{,}91 - 21{,}62]$) et avec la rispéridone ($n = 1802$; $variation\ moyenne = +\ 12{,}92\ mg/dL$; $IC_{95\%} = [8{,}22 - 17{,}62]$). La quétiapine engendre une augmentation du cholestérol plus importante que la rispéridone ($n = 1433$; $variation\ moyenne = +\ 8{,}61\ mg/dL$; $IC_{95\%} = [4{,}66 - 12{,}56]$). Et la rispéridone entraîne une augmentation supérieure à celle engendrée par l'aripiprazole ($n = 83$; $variation\ moyenne = +\ 22{,}3\ mg/dL$; $IC_{95\%} = [4{,}91 - 39{,}69]$). L'amisulpride, quant à elle, n'entraîne pas de dyslipidémie.[38]

[36] Casey DE. Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry. 2004;65 Suppl 18:27-35.

[37] Jeon SW, Kim Y-K. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. Int J Mol Sci. 18 oct 2017;18(10).

[38] Franck N, Fromager F, Thibaut F. Surveillance d'un traitement par antipsychotique. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-69472/ [Internet]. 7 mai 2015 [consulté 23 janv 2018];12(3). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/973960/resultatrecherche/1

Les dibenzodiazépines, c'est-à-dire la clozapine, l'olanzapine et dans une moindre mesure la quétiapine ont un effet iatrogène indéniable sur les lipides plasmatiques. C'est pourquoi ces molécules font l'objet d'une contre-indication relatives en cas d'hyperlipidémie. Leur usage est donc réservé aux patients résistants aux autres antipsychotiques de deuxième génération.

C. Diabète de type 2

1. Définition

Selon l'OMS, « le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. »[39]. Il se caractérise par :

- $Glycémie$ à $jeun \geq 1{,}26\ g/L\ soit\ 7\ mmol/L$
- Et/ou $Glycémie \geq 2\ g/L\ soit\ 11{,}1\ mmol/L$ quel que soit le moment de la journée

Cette maladie est redoutable par les complications qu'elle peut engendrer :

- Aiguës (coma, infection)
- Et/ou chroniques :
    - Microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie, …)
    - Macrovasculaires (athérosclérose : cardiopathie ischémiques, artérite des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral)[40]

Le diabète se caractérise par une insulinorésistance associée à un déficit de sécrétion de l'insuline. L'insulinorésistance a une origine complexe qui est liée à l'insuline et à l'hyperglycémie mais qui semble également associée en partie à une leptinorésistance et à l'obésité. Le déficit de sécrétion de l'insuline est dû à des anomalies sur les voies de régulation de l'insulinosécrétion avec une diminution du pic de réponse précoce au glucose mais aussi à une diminution des capacités insulinosécrétoires qui sont majorées avec le temps et peuvent aboutir à une insulinopénie sévère.

Ces deux phénomènes ont pour conséquence une glucotoxicité liée à l'hyperglycémie chronique et une lipotoxicité liée aux taux élevés d'acides gras circulants. Cela engendre une

[39] OMS | Mieux connaître le diabète [Internet]. WHO. [consulté 22 avr 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/fr/

[40] Duval F. Affections métaboliques et psychiatrie. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-60022/ [Internet]. 6 mars 2013 [consulté 23 janv 2018];10(2). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/788884/resultatrecherche/1

diminution du nombre de cellules β au niveau des îlots de Langerhans dans le pancréas. On parle alors de diabète de type 2 (*Figure 42*).

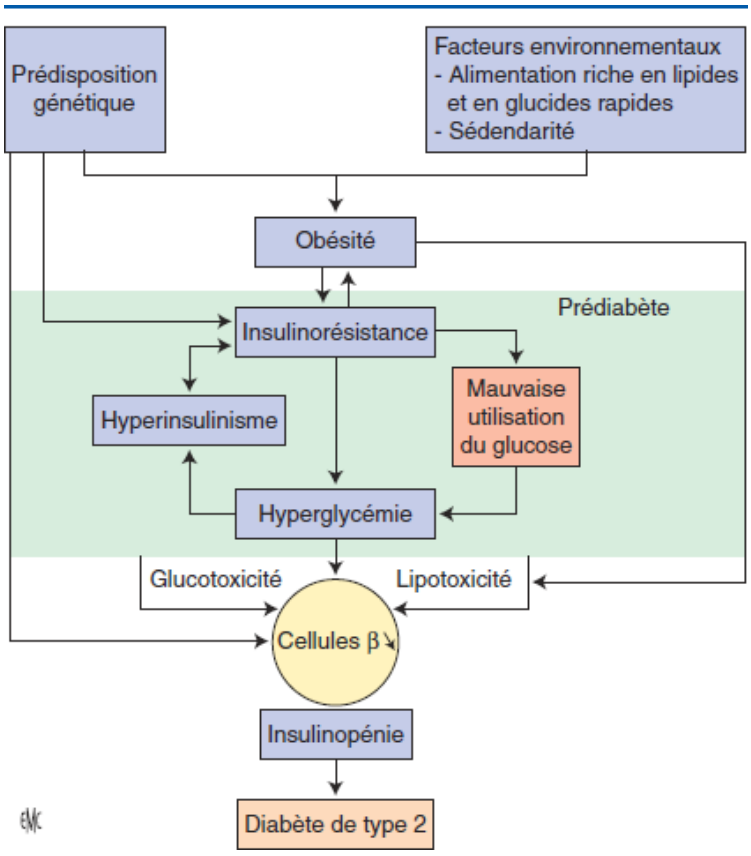


Figure 42 : Représentation simplifiée de la physiopathologie du diabète[38]

2. Hypothèses physiopathologiques du diabète de type 2 associé aux antipsychotiques[41,42]

Selon une étude rétrospective, la prévalence du diabète de type 2 chez les patients atteints de schizophrénie est d'environ 20 % soit trois fois que plus que dans la population générale. Cette différence serait liée en partie à des causes génétiques communes entre ce type de diabète et certains troubles psychotiques, ou à l'intervention des hormones hyperglycémiantes du stress. De plus, le mode de vie sédentaire, le tabagisme, le régime alimentaire trop riche en graisses ou globalement déséquilibré, mais aussi les traitements par antipsychotiques sont des facteurs de risque de diabète importants chez ces patients.

[41] Franck N, Fromager F, Thibaut F. Surveillance d'un traitement par antipsychotique. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-69472/ [Internet]. 7 mai 2015 [consulté 23 janv 2018];12(3). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/973960/resultatrecherche/1

[42] Jeon SW, Kim Y-K. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. Int J Mol Sci. 18 oct 2017;18(10).

Dans notre cas, nous nous intéressons au rôle diabétogène des antipsychotiques et plus particulièrement des antipsychotiques de deuxième génération. Ce rôle s'exerce à plusieurs niveaux et a de multiples causes. En effet, ils induisent une résistance périphérique à l'insuline mais aussi une sécrétion accrue de cette dernière.

La sécrétion d'insuline est régulée par des catécholamines, stimulées par les récepteurs β-adrénergiques et inhibées par les récepteurs α-adrénergiques. Une expérience sur l'animal a montré qu'un antagoniste α_2 bloquait l'augmentation de la glycémie habituellement observée avec la clozapine. Cela suppose donc que l'antagonisme des autorécepteurs α_2 pourrait contrebalancer l'effet antagoniste α_1 des antipsychotiques. Le rapport d'affinités α_1/α_2 pourrait donc être un marqueur du contrôle glycémique.

Les récepteurs muscariniques M3 sont fortement exprimés dans les cellules β pancréatiques. Ils jouent donc un rôle important dans le contrôle de la glycémie et dans les phénomènes de résistance à l'insuline. L'antagonisme des récepteurs M3 exercé par les antipsychotiques pourrait engendrer une altération de la sécrétion de l'insuline sans pour autant provoquer d'hyperglycémie. De plus, il pourrait diminuer la capacité des cellules β des îlots de Langerhans à répondre à une hyperglycémie sans pour autant modifier la sécrétion basale de l'insuline. Cette hypothèse est approuvée par une expérience sur des souris *knockout* pour le récepteur M3 qui a montré une diminution du pic d'insuline mais pas de la sécrétion basale, après une épreuve de charge au glucose.

La ghréline possède elle aussi un impact sur la glycémie. En effet, sa fraction active, la ghréline acylée, pourrait avoir une influence négative sur la production d'insuline et positive sur celle du glucagon par le pancréas. Elle pourrait aussi diminuer l'action de l'insuline par inhibition des protéines kinase B et également stimuler les enzymes impliquées dans la néoglucogenèse hépatique. La ghréline acylée a donc une action plutôt hyperglycémiante et augmente la résistance à l'insuline au niveau du foie et des muscles squelettiques.

Le tissu adipeux et la prise de poids ont également un rôle dans le développement d'un diabète de type 2 durant un traitement par antipsychotiques de deuxième génération. L'augmentation de la graisse corporelle occasionnée par l'effet antagoniste sérotoninergique pourrait contribuer à une hyperglycémie par diminution de la sensibilité à l'insuline des muscles squelettiques. L'action antagoniste 5-HT_{1A} des antipsychotiques semble diminuer la réactivité des cellules β du pancréas à la glycémie et altérer le métabolisme du glucose. Or, une exposition

prolongée à de fortes concentrations en sucre et en insuline inhibe la translocation des GLUT et donc diminue ainsi la capacité de l'insuline à transporter le glucose. Les antipsychotiques de seconde génération pourraient donc diminuer le nombre de transporteurs du glucose sensibles à l'insuline (GLUT) et leur capacité à migrer vers les membranes cellulaires à partir des microsomes.

De plus, l'action des antipsychotiques au niveau des récepteurs H1 participe au développement de l'intolérance au glucose durant le traitement. En effet, des anomalies au niveau des récepteurs H1 vont perturber les effets anorexigènes de la leptine. Une augmentation de la leptine (sécrétée par le tissu adipeux blanc) suite à la prise de poids causée par les antipsychotiques et à leur action sur les récepteurs H1 va donc jouer un rôle central dans le développement de la résistance à l'insuline. En effet, en temps normal, la leptine régule la diminution de la sécrétion d'insuline, de la prise alimentaire et l'augmentation des dépenses énergétiques. D'autres adipocytokines, principalement le *Tumor Necrosis Factor* – α (TNF-α), et l'interleukine – 6 (IL-6) sont impliquées dans l'insulinorésistance associée à l'obésité. Une augmentation de leur sécrétion pendant la phase de prise de poids pourrait engendrer une diminution de l'expression des adiponectines qui sont des adipocytokines responsables de la sensibilité du foie et des muscles squelettiques à l'insuline.

3. Impact des antipsychotiques de deuxième génération

Les patients traités par antipsychotiques ont un risque plus élevé de développer un diabète de type 2. Le risque varie d'un antipsychotique à l'autre. La clozapine et l'olanzapine sont deux molécules diabétogènes avec lesquelles les risques sont les plus élevés. On retrouve ensuite la quétiapine et la rispéridone. L'amisulpride et l'aripiprazole, quant à elles, ne semblent pas engendrer d'augmentation de ce risque. L'aripiprazole est dénuée d'effet sur la sécrétion d'insuline.[43]

Une étude observationnelle de 82 patients traités par clozapine pendant 5 ans, menée par Henderson *et al.* en 2000, a montré un développement de diabète pour 37% des patients. La prise de poids a contribué au développement de ce diabète dans de nombreux cas mais

[43] Duval F. Affections métaboliques et psychiatrie. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-60022/ [Internet]. 6 mars 2013 [consulté 23 janv 2018];10(2). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/788884/resultatrecherche/1

certains ont développé cette pathologie sans qu'une modification du poids corporel ait été constatée.[44]

Selon la revue de littérature de 81 études concernant majoritairement la clozapine et l'olanzapine, réalisée par Schwenkreis et Assion en 2004, la clozapine entraîne une augmentation de la glycémie même chez des patients ayant une régulation normale de la glycémie avant la prise du traitement. Ils supposent une action directe de la clozapine sur la sécrétion d'insuline puisqu'ils ont constaté une corrélation entre le taux d'insuline et la clozapinémie.

L'étude de Wang *et al.*, en 2002, a montré, quant à elle, que le risque de diabète était plus élevé chez des sujets jeunes entre 25 et 34 ans.

En ce qui concerne l'olanzapine, selon l'étude de Melkersson et Dahl en 2004, cette molécule pourrait engendrer un hyperinsulinisme élevé atteignant jusqu'à 71% des patients traités et parmi eux jusqu'à un tiers pourrait souffrir d'un diabète avéré.

Une autre étude clinique d'une durée de 8 semaines a été menée chez 42 patients non obèses et primotraités par olanzapine. Le but était de comparer le taux d'insuline en réponse à des charges glucidiques. La sécrétion d'insuline a diminué à la deuxième semaine, s'est normalisée à la quatrième puis a augmenté de manière significative à la huitième. Ils ont conclu que l'olanzapine pouvait engendrer une réaction biphasique de la fonction des cellules β du pancréas entraînant une suppression initiale puis un rebond compensatoire de la réponse insulinique. Au fil du temps, les cellules du pancréas n'arriveraient plus à maintenir une hyperinsulinémie compensatoire, ce qui donnerait lieu au développement du diabète.

Leslie et Rosenheck, en 2004, ont mené une étude d'incidence du diabète sur un an chez 56 849 patients sous antipsychotiques de deuxième génération en monothérapie. 7,3% d'entre eux ont développé un diabète contre 6,3‰ dans la population générale américaine et 88 patients ont dû être hospitalisés pour une acidocétose.

[44] Jeon SW, Kim Y-K. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. Int J Mol Sci. 18 oct 2017;18(10).

Selon Citrome *et al.*, en 2014, le risque d'apparition d'un diabète de type 2 est de 0,05% avec la rispéridone, légèrement inférieur à 2% avec l'olanzapine et légèrement supérieur à 2% avec la clozapine. L'aripiprazole, quant à elle, est peu diabétogène.[45]

D. Syndrome métabolique

1. Définition[46,47,48]

Le syndrome métabolique, aussi appelé syndrome dysmétabolique, cardiométabolique ou X, est défini par un regroupement de plusieurs facteurs de risque cardiométabolique dont l'obésité abdominale généralement mesurée par le tour de taille, la dyslipidémie (diminution du HDL-cholestérol et hypertriglycéridémie), l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie à jeun probablement associée à une résistance à l'insuline ou le diabète de type 2 manifeste.

La définition la plus communément utilisée est celle du National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III). Selon celle-ci, la présence de 3 critères parmi les 5 suivants est nécessaire pour que l'on puisse parler de syndrome métabolique :

- Tour de taille :
  - $\geq 94\ cm$ pour les hommes
  - $\geq 80\ cm$ pour les femmes
- Hyperglycémie à jeun : $\geq 1{,}10\ g/L\ (6{,}1\ mmol/L)$
- Hypertriglycéridémie : $\geq 1{,}50\ g/L\ (1{,}7\ mmol/L)$
- Hypocholestérolémie-HDL :
  - $< 0{,}4\ g/L\ (1{,}0\ mmol/L)$ pour les hommes
  - $< 0{,}50\ g/L\ (1{,}3\ mmol/L)$ pour les femmes
- Hypertension artérielle : $\geq 130\ /\ 85\ mmHg$

[45] Franck N, Fromager F, Thibaut F. Surveillance d'un traitement par antipsychotique. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-69472/ [Internet]. 7 mai 2015 [consulté 23 janv 2018];12(3). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/973960/resultatrecherche/1

[46] Duval F. Affections métaboliques et psychiatrie. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-60022/ [Internet]. 6 mars 2013 [consulté 23 janv 2018];10(2). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/788884/resultatrecherche/1

[47] Franch Pato CM, Molina Rodríguez V, Franch Valverde JI. Metabolic syndrome and atypical antipsychotics: Possibility of prediction and control. Rev Psiquiatr Salud Ment. mars 2017;10(1):38-44.

[48] Jeon SW, Kim Y-K. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. Int J Mol Sci. 18 oct 2017;18(10).

2. Physiopathologie du syndrome métabolique

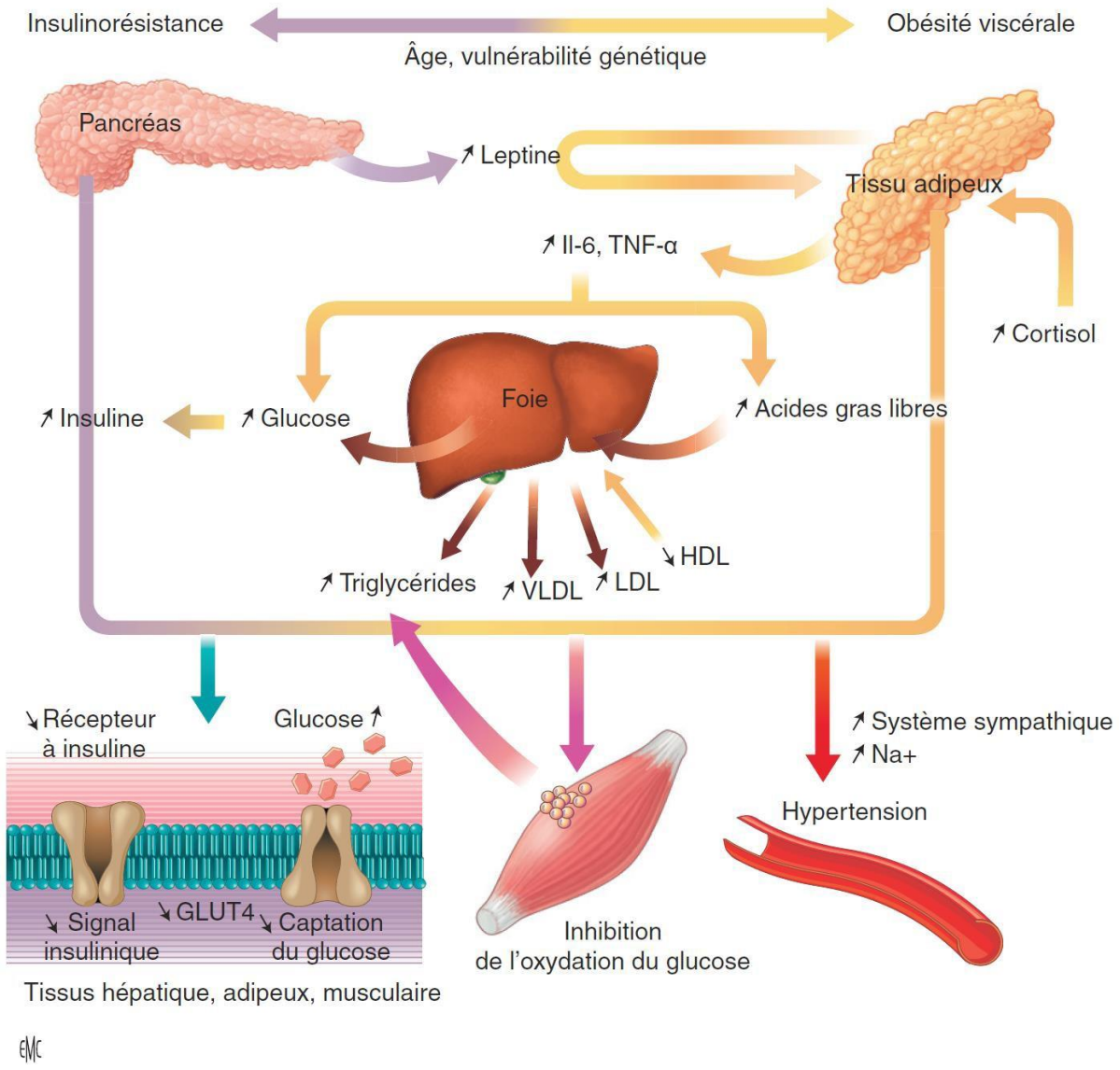


Figure 43 : Représentation simplifiée de la physiopathologie du syndrome métabolique[49]

GLUT4 : transporteur du glucose ; HDL : High Density Lipoprotein ; IL-6 : Interleukine 6 ; LDL : Low Density Lipoprotein ; TNF : facteur de nécrose tumorale ; VLDL : Very Low Density Lipoprotein)

3. Épidémiologie du syndrome métabolique

La prévalence du syndrome métabolique dans les populations atteintes de troubles psychiatriques est deux à trois fois supérieure à celle de la population générale. Selon les études, elle varie entre 28,4% et 62,4% pour les patients atteints de schizophrénie ou de troubles schizo-affectifs.

[49] Duval F. Affections métaboliques et psychiatrie. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-60022/ [Internet]. 6 mars 2013 [consulté 23 janv 2018];10(2). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/788884/resultatrecherche/1

a) Étude CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) (2005)[50]

Selon l'étude CATIE, la prévalence du syndrome métabolique est de 36% et est plus élevée chez les femmes (52%) que chez les hommes (36%). De plus, cette prévalence augmente avec l'âge, l'indice de masse corporelle et l'ancienneté de la pathologie mais il n'y a pas de corrélation avec l'intensité des symptômes ou du déficit cognitif.

b) Étude de Hussain et al. (2017)[51]

Ces données sont confirmées par l'étude de Hussain *et al.*, menée en 2017 au Cachemire. En effet, la prévalence dans l'échantillon qu'ils ont étudié était de 34,74 % ($n = 74$; $IC_{95\%} = [22{,}7 - 36{,}9]$). Chez les femmes, elle était de 43,3 % ($n = 39$; $IC_{95\%} = [31{,}4 - 56{,}7]$), tandis que chez les hommes, elle était de 28,45 % ($n = 35$; $IC_{95\%} = [13{,}5 - 29{,}7]$). La différence entre les sexes était significative ($p < 0{,}05$). De plus, elle augmentait avec l'âge et était donc la plus élevée dans le groupe d'âge > 50 ans (*Figure 44*).

Age Group (in years)	Metabolic Syndrome Prevalence in each Group		Total
	Males	Females	
18-30	10.53% (4/38)	17.86% (5/28)	13.63% (9/66)
31-40	27.27% (6/22)	42.85% (6/14)	33.33% (12/36)
41-50	30.55% (11/36)	44.44% (12/27)	36.50% (23/63)
>50	51.85% (14/27)	76.19% (16/21)	62.50% (30/48)
Total	28.45% (35/123)	43.33% (39/90)	34.74% (74/213)

Figure 44 : Prévalence du syndrome métabolique par sexe et par âge

Dans cette étude, parmi les anomalies métaboliques individuelles, les faibles taux de HDL – cholestérol (hommes < 40 mg/dL, femmes < 50 mg/dL) représentaient l'anomalie la plus fréquente chez tous les patients (52,11%) tandis que la pression artérielle diastolique élevée (≥ 85 mmHg) était l'anomalie la moins commune (17,84%). Le syndrome métabolique était le plus souvent associé à un tour de taille élevé (88,89%) et le moins associé à une pression diastolique élevée (≥85 mmHg) (34,21%) (*Figure 45*).

[50] Duval F. Affections métaboliques et psychiatrie. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-60022/ [Internet]. 6 mars 2013 [consulté 23 janv 2018];10(2). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/788884/resultatrecherche/1

[51] Hussain T, Margoob MA, Shoib S, Shafat M, Chandel RK. Prevalence of Metabolic Syndrome among Psychiatric Inpatients: A Hospital Based Study from Kashmir. J Clin Diagn Res. juin 2017;11(6):VC05-8.

Individual Metabolic Abnormalities	Number of Patients (% of Total)	Metabolic Syndrome		p-value*
		Absent	Present	
Increased Waist Circumference (males>90 cm, females>80 cm)	54 (25.35%)	6 (11.11%)	48 (88.89%)	<0.05
Low HDL levels (males<40 mg/dl, females<50 mg/dl)	111 (52.11%)	55 (49.55%)	56 (50.45%)	0.9244
High Triglycerides (>150 mg/dl)	90 (42.25%)	34 (37.78%)	56 (62.22%)	<0.05
High Systolic Blood pressure (≥130 mm Hg)	68 (31.92%)	40 (58.82%)	28 (41.18%)	0.1773
High Diastolic Blood pressure (≥85 mmHg)	38 (17.84%)	25 (65.79%)	13 (34.21%)	0.9203
High Fasting plasma glucose (≥100 mg/dl)	69 (32.39%)	36 (52.17%)	33 (47.83%)	<0.05
Increased BMI (≥25)	69 (32.39%)	44 (63.77%)	25 (36.23%)	0.761

Figure 45 : Prévalence du syndrome métabolique par anomalies métaboliques individuelles

HDL : High Density Lipoprotein ; BMI = IMC : Indice de Masse Corporelle

c) Étude de Jung Sun Lee et al. (2017)[52]

Selon leur étude menée, en 2017, en Corée, sur 842 patients atteints de schizophrénie ou de désordres schizo-affectifs, la prévalence du syndrome métabolique était de 36,5% et était significativement plus faible chez les femmes (32,2% chez les femmes, 40,8% chez les hommes, $OR = 0{,}66; IC_{95\%}\,[0{,}50 - 0{,}88]; p =< 0{,}001$ *ajusté selon l'âge* et significativement corrélée avec l'âge ($OR = 1{,}02$; $IC_{95\%} = [\,1{,}01 - 1{,}04]$; $p < 0{,}001$) et la durée de la maladie ($OR = 1{,}02$; $IC_{95\%} = [1{,}01 - 1{,}04]$; $p = 0{,}002$). La prévalence de chaque composant du syndrome métabolique variait de 35% à 50% (hyperglycémie : 35,0%, hypertriglycéridémie : 38,0%, hypertension artérielle : 38,1%, HDL-cholestérol : 42,4%, obésité abdominale : 49,5%). L'obésité abdominale était la composante la plus fréquente chez les deux sexes (51,3% des hommes et 47,8% des femmes). Il y avait des différences significatives dans la prévalence de l'hypertension (hommes : 44,4%, femmes : 32,0%, $OR = 0{,}56$; $IC_{95\%} = [0{,}42 - 0{,}75]$; $p < 0{,}001$ *ajusté selon l'âge*) et de l'hypertriglycéridémie (43,9% des hommes et 32,2% des femmes ; $OR = 0{,}59$; $IC_{95\%} = [0{,}45 - 0{,}78]$; $p = 0{,}009$ *ajusté selon l'âge*) (*Figure 46*).

[52] Lee JS, Kwon JS, Kim D, Kim S-W, Kim J-J, Kim J-H, *et al.* Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia in Korea: A Multicenter Nationwide Cross-Sectional Study. Psychiatry Investig. janv 2017;14(1):44-50.

	Total	Male	Female	Odds ratio: female/male (95% CI)*
Metabolic syndrome	308 (36.5%)	171 (40.8%)	137 (32.2%)	0.66 (0.50–0.88)‡
Hyperglycemia	295 (35.0%)	145 (34.7%)	150 (35.3%)	1.00 (0.75–1.33)
Abdominal obesity	417 (49.5%)	214 (51.3%)	203 (47.8%)	0.85 (0.65–1.12)
Hypertension	321 (38.1%)	185 (44.4%)	136 (32.0%)	0.56 (0.42–0.75)‡
Hypertriglyceridemia	320 (38.0%)	183 (43.9%)	137 (32.2%)	0.59 (0.45–0.78)†
Low HDL	357 (42.4%)	170 (40.8%)	187 (44.0%)	1.12 (0.85–1.47)

*age-adjusted logistic regression, †p=0.009, ‡p<0.001. HDL: high-density lipoprotein

Figure 46 : Prévalence du syndrome métabolique chez des patients atteints de schizophrénie ou de désordres schizo-affectifs (n = 842)

4. Impact des antipsychotiques dans les populations concernées par la prise de ces traitements[53]

Selon la même étude de Hussain *et al.*, la prévalence du syndrome métabolique est la plus élevée pour les patients sous traitement par antipsychotiques de deuxième génération, ce qui tendrait à confirmer le rôle important de ces molécules dans le développement de cette pathologie (*Figure 47*).

Treatment received	Total No. of Patients	Metabolic Syndrome		p-value
		Absent	Present	
FGA's	12	9 (75%)	3 (25%)	p<0.05
SGA's	22	8 (36.36%)	14 (63.64%)	
Mood Stabilizers	21	16 (76.19%)	5 (23.81%)	
Antidepressants	17	15 (88.24%)	2 (11.76%)	
Multiple drugs	54	27 (50%)	27 (50%)	

Figure 47 : Prévalence du syndrome métabolique selon le traitement employé

FGA's : Antipsychotiques de première génération ; SGA's : Antipsychotiques de deuxième génération

Le syndrome métabolique est un regroupement des différents facteurs de risque cardiométabolique liés entre eux et exacerbés par la prise des antipsychotiques de deuxième génération comme évoqué précédemment. La prise de ces traitements est donc une des principales causes du développement de ce syndrome notamment, à travers le prise de poids.

[53] Hussain T, Margoob MA, Shoib S, Shafat M, Chandel RK. Prevalence of Metabolic Syndrome among Psychiatric Inpatients: A Hospital Based Study from Kashmir. J Clin Diagn Res. juin 2017;11(6):VC05-8.

E. Allongement de l'intervalle QT[54,55,56]

1. Définition et physiopathologie

L'intervalle QT est défini comme l'espace séparant le début du complexe QRS de la fin de l'onde T sur un électrocardiogramme (ECG), qui est une projection graphique de l'activité électrique du cœur (*Figure 48*). Cela correspond au temps mis par les cellules myocardiques ventriculaires pour se dépolariser et se repolariser lors de chaque battement.

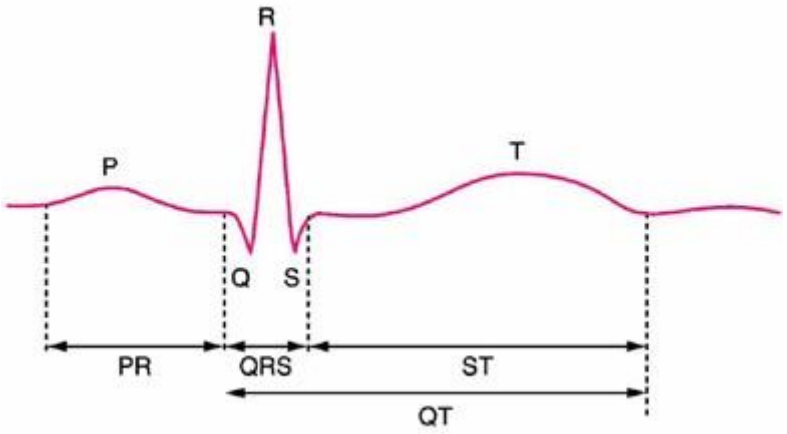


Figure 48 : Représentation de l'intervalle QT sur un électrocardiogramme[54]

Le potentiel d'action cardiaque comprend quatre phases :

- *Phase 0* : Dépolarisation des cellules cardiaques, conséquence d'une entrée rapide d'ions Na^+ dans les cellules
- *Phase 1* : Repolarisation débutant par une brève sortie d'ions K^+
- *Phase 2* : Phase en plateau où l'entrée d'ions Ca^{2+} est associée à la sortie d'ions K^+
- *Phase 3* : Repolarisation dite « rapide », conséquence d'une sortie massive d'ions K^+

[54] Franck N, Fromager F, Thibaut F. Surveillance d'un traitement par antipsychotique. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-69472/ [Internet]. 7 mai 2015 [consulté 23 janv 2018];12(3). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/973960/resultatrecherche/1

[55] Wu C, Tsai Y, Tsai H. Antipsychotic Drugs and the Risk of Ventricular Arrhythmia and/or Sudden Cardiac Death: A Nation-wide Case-Crossover Study. J Am Heart Assoc [Internet]. 23 févr 2015 [consulté 17 oct 2017];4(2). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345877/

[56] Gury C, Ames D, Camm J, Cook P, Falkai P, Hurley R, *et al.* Comment minimiser les risques associés à un allongement significatif de l'intervalle QTc chez les personnes souffrant de schizophrénie.Recommandations consensuelles du Cardiac safety in schizophrenia group. Journal de Pharmacie Clinique. 6 juin 2003;22(1):8-17.

Il existe différents canaux potassiques en fonction de leur vitesse d'activation et de leur conductibilité :

- Canaux très rapides (IKur)
- Canaux rapides (IKr)
- Canaux lents (Iks)

Les antipsychotiques sont capables de bloquer le canal potassique Kv7.1, responsable du courant ionique rapide IKr. Cela induit un retard dans la repolarisation et donc un allongement de l'intervalle QT visible à l'ECG.

Il faut toutefois prendre en compte le rythme cardiaque lors de la mesure de l'espace QT. Pour se faire, on utilise le facteur de correction de Bazett permettant d'obtenir la mesure corrigée de l'espace QT (QTc). Elle utilise la durée (RR) en ms entre 2 ondes R. Cela permet de prendre en compte la fréquence cardiaque.

$$QTc = \frac{QT\ mesuré}{\sqrt{RR}}$$

avec RR correspondant à la durée (en ms) entre 2 ondes R et qui permet de prendre en compte la fréquence cardiaque

L'intervalle QT est normal lorsqu'il est inférieur à 430 ms chez les hommes et 450 ms chez les femmes. Le seuil pathologique est donc franchi lorsque l'allongement est supérieur à 450 ms chez les hommes et supérieur à 470 ms chez les femmes.

QTc (en millisecondes)	Hommes	Femmes
QTc normal	< 430 ms	< 450 ms
QTc allongé	≥ 450 ms	≥ 470 ms

Sur l'électrocardiogramme suivant (*Figure 49*), il est possible de voir l'allongement de l'intervalle QT, puisqu'il est de 530 ms.

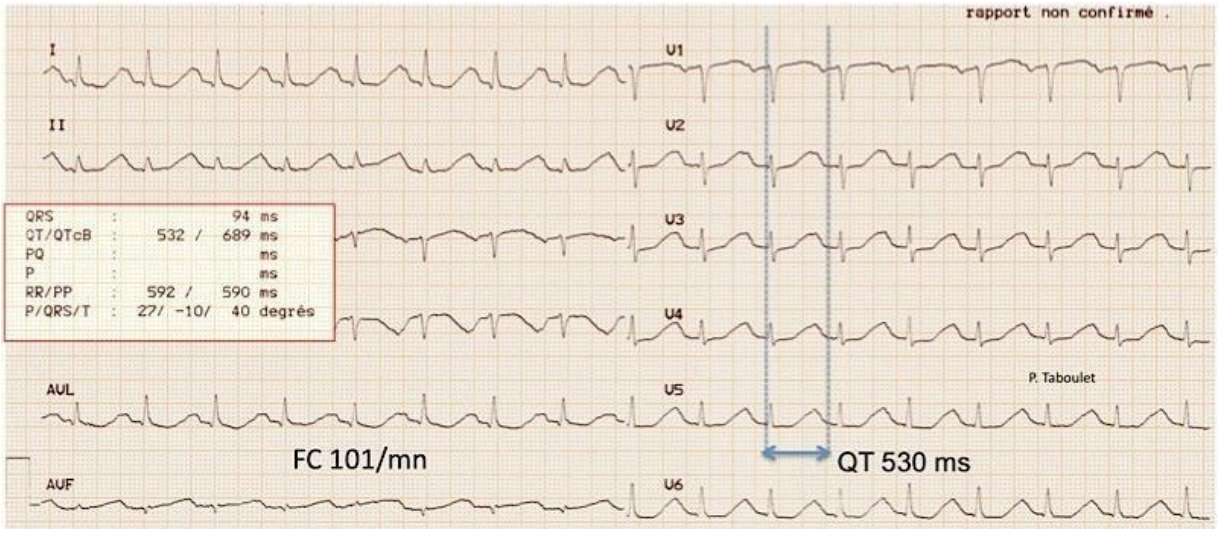


Figure 49 : Exemple d'électrocardiogramme sur lequel l'intervalle QT est allongé[57]

En général, l'allongement de l'intervalle QT est asymptomatique mais il peut engendrer des nausées et/ou des vomissements, des étourdissements, des palpitations, des vertiges, et/ou des syncopes.

Toutefois, si ses symptômes ne sont pas alarmants et sont peu caractéristiques, ses complications peuvent être graves voire mortelles. En effet, un allongement significatif de l'intervalle QTc est un facteur de risque vis-à-vis de l'apparition d'arythmies cardiaques. Chez les sujets présentant cette anomalie du tracé de l'électrocardiogramme, il existe un risque significatif d'une évolution vers des torsades de pointe. Ces dernières constituent une arythmie ventriculaire spécifique, caractérisée par des anomalies au niveau de l'onde T et de la durée de l'intervalle QTc. Elles peuvent, dans de rares cas, dégénérer en fibrillation ventriculaire responsable de mort subite.

2. Impact des antipsychotiques de deuxième génération

Les antipsychotiques de deuxième génération sont plus sûrs que ceux de première génération en termes de risque d'allongement de l'intervalle QT et donc d'arythmie ventriculaire et de mort cardiaque subite. En effet, l'intérêt public concernant ces risques au

[57] Gury C, Ames D, Camm J, Cook P, Falkai P, Hurley R, *et al.* Comment minimiser les risques associés à un allongement significatif de l'intervalle QTc chez les personnes souffrant de schizophrénie.Recommandations consensuelles du Cardiac safety in schizophrenia group. Journal de Pharmacie Clinique. 6 juin 2003;22(1):8-17.

cours des dernières décennies s'est accentué et les antipsychotiques présentant un torsadogène trop important n'ont pas reçu l'autorisation de mise sur le marché.

Cependant des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés avec l'olanzapine, la rispéridone, la clozapine et plus rarement avec la quétiapine. Des torsades de pointe ont été signalées avec l'amisulpride. Selon la méta-analyse de Leucht *et al.*, il n'a pas été rapporté de différence significative entre un placebo et l'aripiprazole concernant l'allongement de l'intervalle QT.

Par ailleurs, il faut se méfier des risques liés à la co-prescription de ces antipsychotiques. En effet, les patients atteints de schizophrénie sont souvent polymédiqués. Il y a deux risques principaux à cette polypharmacie :

- La possibilité que le patient reçoive plusieurs médicaments capables d'allonger l'intervalle QT de manière significative (exemple : antipsychotique + antidépresseur imipraminique) ;
- La possibilité que le patient reçoive un médicament capable d'inhiber le système enzymatique du cytochrome hépatique chargé du métabolisme des antipsychotiques (en particulier les isoformes CYP450 1A2, 3A4 et 2D6). En effet, cette inhibition enzymatique peut être à l'origine d'une élévation des concentrations plasmatiques en antipsychotique et ainsi entraîner un allongement de l'intervalle QTc.

Il faut aussi tenir compte de l'anamnèse du patient puisqu'il existe un certain nombre de facteurs de risque pouvant augmenter le risque d'allongement significatif de l'intervalle QT (*Figure 50*).

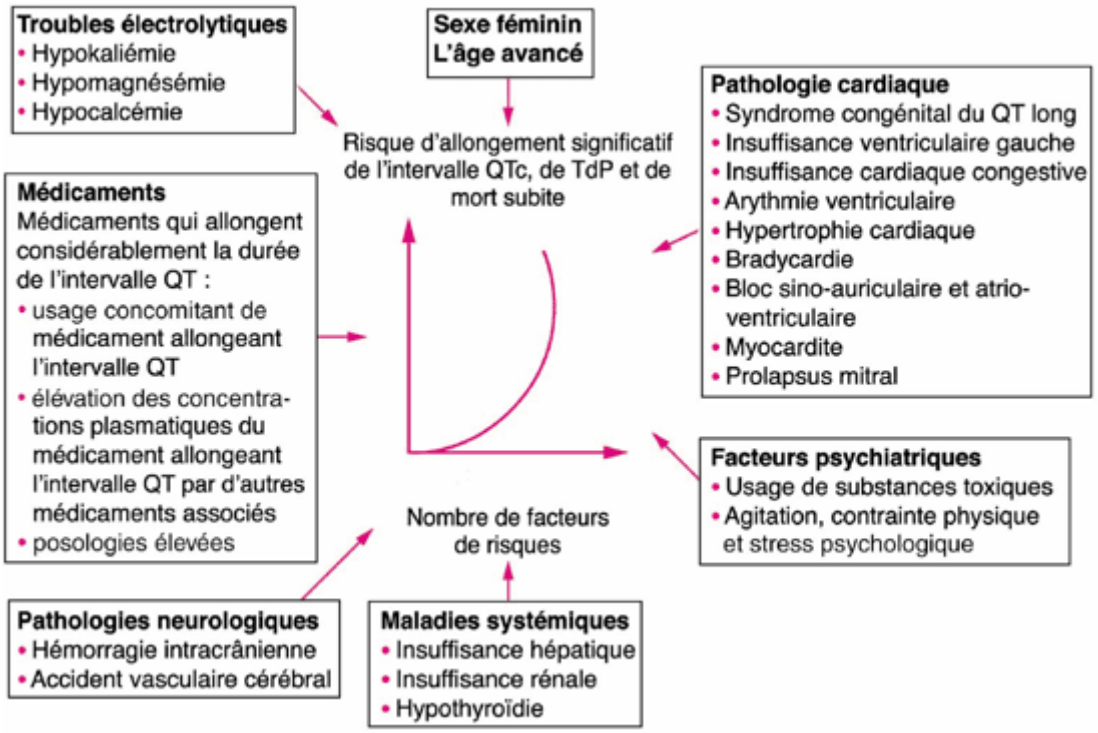


Figure 50 : Facteurs de risque significatifs d'un allongement de l'intervalle QT et de la possibilité d'apparition de torsades de pointe[58]

[58] Gury C, Ames D, Camm J, Cook P, Falkai P, Hurley R, *et al.* Comment minimiser les risques associés à un allongement significatif de l'intervalle QTc chez les personnes souffrant de schizophrénie.Recommandations consensuelles du Cardiac safety in schizophrenia group. Journal de Pharmacie Clinique. 6 juin 2003;22(1):8-17.

III. Prise en charge des risques métaboliques et cardiovasculaires

Le traitement de la schizophrénie ainsi que de toutes pathologies mentales répond à trois objectifs essentiels :

- Agir sur les symptômes afin de limiter la souffrance des patients, leur dangerosité potentielle et une évolution vers la chronicisation
- Améliorer la qualité de vie, en favorisant une meilleure insertion sociale et professionnelle
- Ne pas nuire par les traitements délivrés en limitant au maximum leurs effets secondaires.

C'est plus particulièrement sur ce dernier point que ce sont accès les recommandations de suivi des patients sous antipsychotiques. En effet, l'ensemble des effets indésirables évoqués au-dessus augmente le nombre et la gravité des facteurs de risque cardiovasculaire auxquels est exposé le patient. De plus, la prise de poids, qui est souvent très importante au début du traitement, est la cause de défauts d'observance ou d'arrêt total du médicament par le patient, ce qui l'expose à une rechute de la pathologie initiale. Selon l'étude CATIE, 9% des patients traités par olanzapine interrompent leur traitement en raison d'une prise de poids ou d'effets métaboliques.[59]

Il faut donc prendre en compte l'ensemble de ces points (bénéfices attendus, profil de tolérance de chaque produit, anamnèse et volonté du patient) lors de la mise en place du traitement. Une collaboration étroite au sein d'une équipe pluridisciplinaire doit être menée afin d'optimiser la prise en charge du patient.

[59] Haute Autorité de Santé - Rapport sur les antipsychotiques de deuxième génération [Internet]. [cité 12 mai 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241697/fr/xeroquel?xtmc=&xtcr=7

A. À l'hôpital

1. Recommandations de l'American Psychiatric Association (APA ; 2004) et de la Word Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP ; 2013) sur la mise en place du traitement[60,61]

L'APA et la WFSBP recommandent d'initier le traitement pharmacologique le plus précocement possible.

Les antipsychotiques de deuxième génération doivent être utilisés en première intention du fait de leur meilleure tolérance neurologique (hormis la clozapine de par ses effets indésirables sur la numération de la formule sanguine qui suit donc un calendrier strict de surveillance). Le choix de la molécule au sein de cette catégorie doit se faire, non pas en fonction de son efficacité, mais en fonction de son profil d'effets indésirables, selon l'anamnèse du patient. La volonté du patient doit également être prise en compte après que les bénéfices et les risques de chacun lui aient été exposés.

La posologique doit être la plus faible possible de sorte à être efficace c'est-à-dire de limiter les risques de rechutes ou d'aggravations des symptômes tout en limitant le risque de survenue d'effets indésirables.

2. Recommandations concernant la surveillance du traitement (APA ; 2012)[62]

L'APA recommande la surveillance de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle ainsi que de la température en début de traitement.

À l'instauration du traitement, l'APA préconise de contrôler :

- La fréquence cardiaque, la tension artérielle
- La température
- L'IMC et le périmètre ombilical

[60] Franck N., Fromager F., Thibaut F. Prescrire les antipsychotiques. Propriétés et modalités d'utilisation. Elsevier Masson; 2015. 383 p.

[61] Samalin L, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Llorca P-M. Recommandations Formalisées d'Experts de l'AFPBN : prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée. /data/revues/00137006/v39sS4/S0013700613701210/ [Internet]. 25 déc 2013 [consulté 12 mai 2018]; Disponible sur: http://www.em-consulte.com/en/article/862608

[62] Franck N, Fromager F, Thibaut F. Efficacité des antipsychotiques et recommandations thérapeutiques. http://www.em-premium.com/data/traites/ps/37-68273/ [Internet]. 13 févr 2015 [consulté 23 janv 2018];12(2). Disponible sur: http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/956163/resultatrecherche/1

- Le bilan sanguin : numération formule sanguine (NFS), ionogramme sanguin, bilan des fonctions rénale, hépatique et thyroïdienne,
- Les bilans glycémiques et lipidiques
- Test de grossesse chez les femmes en âge de procréer
- L'électrocardiogramme

La fréquence cardiaque, la tension artérielle ainsi la surveillance sanguine (sauf en ce qui concerne la NFS chez les patients sous clozapine) sont réévaluées par la suite en fonction de l'état du patient.

L'IMC et le périmètre ombilical sont par la suite contrôlés tous les mois pendant les six premiers mois de traitement puis trimestriellement.

Le bilan glycémique doit être contrôlé quatre mois plus tard puis annuellement et le bilan lipidique tous les cinq ans.

Ces recommandations restent toutefois assez parcimonieuses et certains auteurs recommandent une surveillance beaucoup plus stricte de ces effets cardiométaboliques.

3. Recommandations concernant le suivi cardiométabolique des patients sous antipsychotiques : AFFSSaPS (2010)[63]

Les recommandations actuelles de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) sont celles éditées par l'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en 2010.

Elles sont composées d'une partie avant traitement et d'une autre pendant le traitement.

L'ANSM recommande donc avant l'instauration du traitement de rechercher l'ensemble des facteurs de risque présentés par le patient c'est-à-dire des troubles métaboliques préexistants et/ou des facteurs qui exposent le patient au risque de développer des troubles cardiométaboliques. Il est donc préconisé :

- D'interroger le patient sur ses antécédents médicaux personnels et familiaux, sur ses traitements en cours

[63] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [consulté 12 mai 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=suivi+cardio+m%C3%A9tabolique&ok=Valider

- De l'interroger également sur son hygiène de vie : ses habitudes alimentaires, son activité physique, sa consommation d'alcool, tabac, drogues, …
- De pratiquer des bilans cliniques et biologiques :
    - Pesée, calcul de l'IMC, mesure du périmètre ombilical
    - Mesure de la pression artérielle
    - Dosage à jeun des lipides
    - Dosage à jeun de la glycémie

Les recommandations stipulent également qu'il faut informer le patient et son entourage du risque de survenue de troubles métaboliques suite à la prise de traitement afin qu'ils puissent adapter leur hygiène de vie à la situation (régime alimentaire équilibré, activité physique régulière, diminution voire arrêt de la consommation d'alcool et/ou de tabac). Il convient également d'encourager le patient à surveiller son poids et l'informer des symptômes évocateurs d'un diabète (entre autres : polyurie, perte de poids, polydipsie) et devant le conduire rapidement à consulter.

Pendant le traitement, une surveillance étroite doit être mise en place afin de détecter le plus précocement possible l'apparition de signes cliniques pouvant évoquer le début d'un syndrome métabolique. Les recommandations sont résumées dans un tableau :

	Valeurs seuil	T0	M1	M3	Tous les 3 mois	Tous les ans	Tous les 5 ans
Poids et IMC (en kg/m²)	IMC < 25	X	X	X	X		
Périmètre ombilical (en cm)	♂ < 102 ♀ < 88	X					
Glycémie à jeun (en mmol/L)	≥ 7 mmol/L	X		X		X	
Bilan lipidique (en g/L)	TG ≥ 1,50 ♂ : HDL < 0,40 ♀ : HDL < 0,50	X		X			X
Pression artérielle (en mmHg)	≥ 130/85	X		X		X	

T0 : Avant le début du traitement ; M1 : 1 mois après le début du traitement ; M3 : 3 mois après le début du traitement

La surveillance de la prise de poids peut être renforcée si elle est rapide et importante et/ou lors d'un traitement par dibenzodiazépine. Une prise de poids supérieure de plus de 7%, surtout si elle est rapide, doit alerter le prescripteur.

La glycémie doit s'accompagner la surveillance de la survenue d'éventuels symptômes évocateurs d'un diabète.

Dans tous les cas, cette surveillance doit être renforcée si besoin est, en fonction de l'anamnèse du patient (antécédents personnels et/ou familiaux et résultats des dosages initiaux).

En cas d'apparition de troubles lipidiques et/ou glycémiques, le médicament devra être changé ou sa posologie devra être diminuée si une substitution ne peut pas être envisagée. Si nécessaire, un traitement correcteur pourra être mis en place.

B. À l'officine

À l'officine, l'accompagnement du patient est très important dans la poursuite de sa prise en charge en ambulatoire. En effet, une fois le traitement équilibré, les rendez-vous avec le médecin sont espacés, le pharmacien d'officine peut donc être le premier maillon de la chaîne pour détecter une modification de l'observance du patient et/ou l'apparition d'effets indésirables.

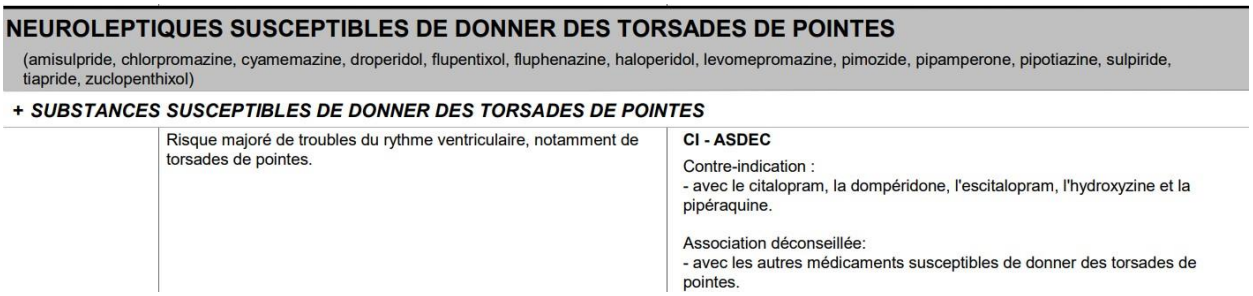
Le pharmacien a donc une mission d'accompagnement du patient dans la prise de son traitement et dans la gestion de son quotidien. Il peut lui donner des clés pour gérer au mieux la prise de son traitement et ces possibles conséquences. Pour cela, il est important que le pharmacien développe une relation de confiance avec le patient et puisse discuter avec lui afin de savoir comment orienter son conseil pour l'aider au mieux au gérer son quotidien.

Cela signifie qu'il peut également être amené à contacter l'équipe médicale qui entoure le patient afin de leur faire part d'informations qu'il juge nécessaires de partager avec elle. C'est de cette collaboration interprofessionnelle que pourra naître la prise en charge la plus adaptée et bienveillante pour le patient.

1. Analyse de l'ordonnance : Détection de contre-indications[64]

Tout d'abord, le pharmacien doit analyser l'ordonnance. À ce titre, il se devra d'être vigilant aux possibles interactions médicamenteuses au sein d'une même ordonnance ou au sein d'ordonnances provenant de prescripteurs différents.

Il faudra alors faire attention au risque d'allongement de l'intervalle QT et donc de torsades de pointes, en particulier avec l'amisulpride (si l'on se concentre uniquement sur les antipsychotiques de deuxième génération) (*Figure 51*).



NEUROLEPTIQUES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES (amisulpride, chlorpromazine, cyamemazine, droperidol, flupentixol, fluphenazine, haloperidol, levomepromazine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, sulpiride, tiapride, zuclopenthixol)		
+ *SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES*		
	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.	**CI - ASDEC** Contre-indication : - avec le citalopram, la dompéridone, l'escitalopram, l'hydroxyzine et la pipéraquine. Association déconseillée: - avec les autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes.

Figure 51 : Extrait du thésaurus des interactions médicamenteuses

Dans le cadre de troubles bipolaires, l'association d'un antipsychotique avec le lithium relève d'une précaution d'emploi. Elle peut donner lieu à un risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Elle nécessite donc une surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

Avec les β-bloquants dans l'insuffisance cardiaque, l'association est à prendre compte puisqu'elle peut donner lieu à un effet vasodilatateur et un risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

L'association avec l'orlistat est également à prendre en compte. Elle expose le patient à un risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant. En effet, il a été observé des cas de diminution de l'efficacité des antipsychotiques coïncidant à l'initiation d'un traitement par orlistat chez des patients préalablement bien stabilisés.

En tant qu'antagonistes dopaminergiques, les antipsychotiques sont également contre-indiqués avec les médicaments dopaminergiques en dehors de la maladie de Parkinson, et déconseillés avec les antiparkinsoniens dopaminergiques et la lévodopa de par leur antagonisme réciproque.

[64] Thesaurus des interactions medicamenteuses. 2016;234.

L'ensemble de ces interactions sont liés à la classe pharmacologique de ces médicaments. Il existe également des interactions médicamenteuses spécifiques à chaque molécule et qu'il faudra également prendre en compte.

2. Diagnostic éducatif du patient

Il est important que le pharmacien puisse discuter avec son patient. Il doit s'assurer que ce dernier a bien compris l'intérêt de son traitement et l'importance d'une bonne observance. À ce titre, il peut consulter l'historique du patient afin de s'assurer que la fréquence des renouvellements est en corrélation avec une observance optimale.

Dans le cas où le patient a tendance à oublier de prendre son traitement à heure régulière, il est important d'en connaître les raisons. Il est ensuite possible de lui proposer des aides pour organiser sa prise : piluliers, alarmes, recours à un tiers (proches, infirmiers, …), applications pour smartphones. Les solutions sont multiples et doivent être adaptées aux besoins, au niveau et au choix du patient.

Le pharmacien doit également alerter le patient sur certains effets de ces traitements qui peuvent altérer la conduite automobile : somnolence, troubles de la vision, … La tolérance du traitement par le patient est un point fondamental à évoquer durant cet échange. Il est important d'identifier le plus tôt possible d'éventuels effets indésirables qui pourraient occasionner des défauts d'observance voire un arrêt du traitement. Cela permettra d'éviter des situations pouvant avoir des conséquences importantes sur la prise en charge de la pathologie psychiatrique.

Il faut informer le patient sur le fait que la majorité des effets indésirables peuvent être contrôler avec des règles hygiéno-diététiques strictes et quand cas de besoin, des traitements peuvent être mis en place afin de limiter ces effets secondaires (traitements hypolipémiants, hypoglycémiants, antihypertenseurs, anticholinergiques, …).

Certaines situations nécessitant une consultation médicale en urgence sont à rappeler aux patients :

- $Forte\ fièvre + Pâleur + Sueur + Rigidité\ musculaire \rightarrow$ **$Possible\ syndrome\ malin\ des\ neuroleptiques$**
- $Signes\ d'infection\ sous\ clozapine \rightarrow$ **$Possible\ agranulocytose$**

À ce titre, durant mon stage à l'UTAC, j'ai eu l'occasion de réaliser une fiche récapitulative concernant les antipsychotiques (*Figure 52*). Elle récapitule l'ensemble de ses informations et peut être un exemple de support à donner au patient pour lui rappeler l'ensemble de ces informations.

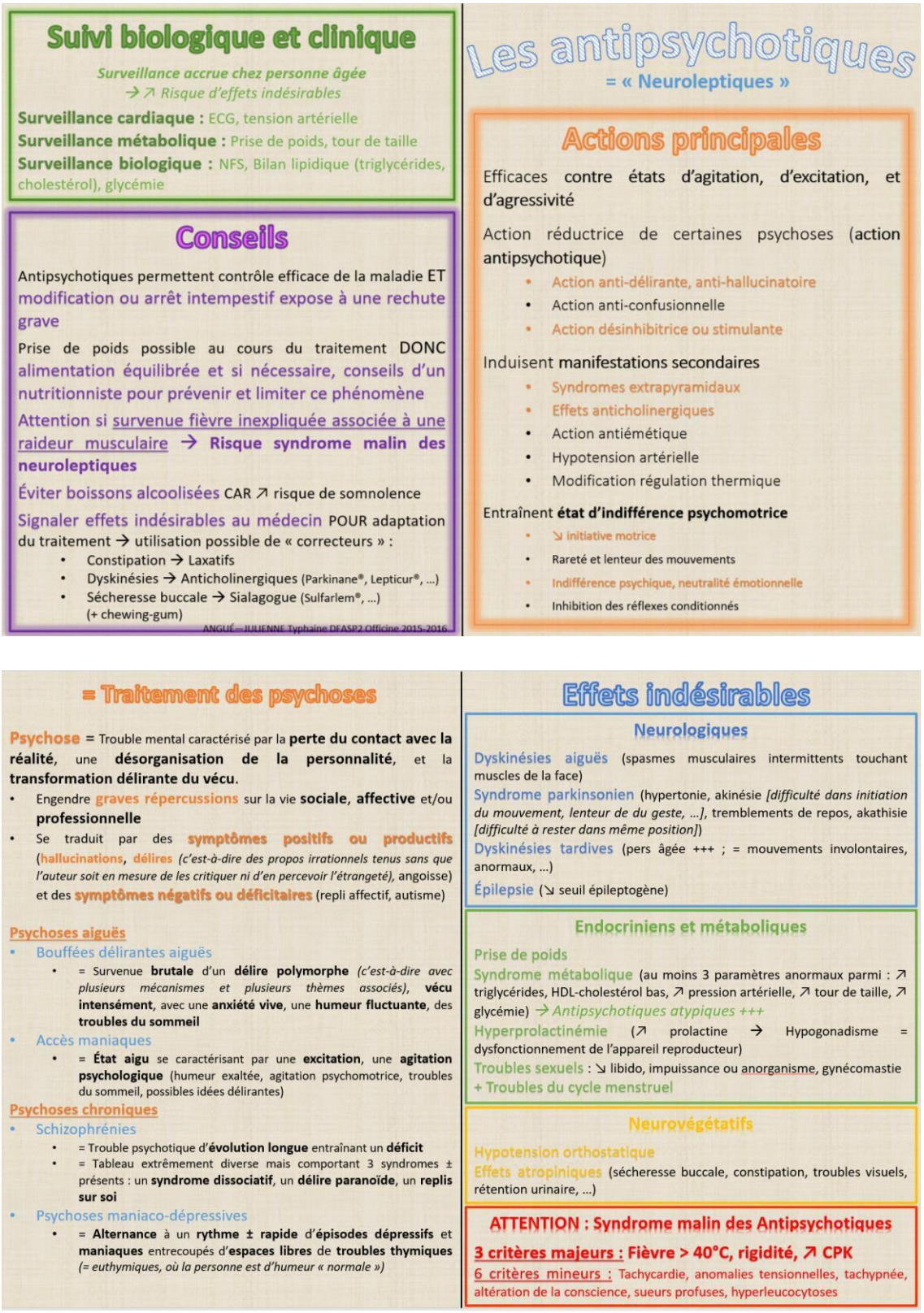


Figure 52 : Fiche réalisée à l'UTAC et pouvant être réutilisée comme support pour les patients à l'officine

3. Conseils hygiéno-diététiques

Cet accompagnement passe également par le rappel des règles hygiéno-diététiques de base, en fonction des besoins du patient, de son ressenti, de son vécu.

En effet, comme vu précédemment, les pathologies telles que la schizophrénie et leurs traitements nécessitent que le patient ait une hygiène de vie très stricte afin de limiter les facteurs de risque de pathologies cardiovasculaires entre autres. D'autant plus si ce dernier est traité par dibenzodiazépines (clozapine, olanzapine), molécules ayant pour conséquence une forte prise de poids.

Le pharmacien peut proposer au patient un entretien afin de pouvoir prendre le temps d'avoir une discussion avec lui pour cibler ses besoins et répondre de la manière la plus adaptée possible.

a) L'alimentation[65]

En ce qui concerne l'alimentation, le patient doit suivre une régime alimentaire équilibré. Pour cela, le Programme National Nutrition Santé (PNNS) a édité des repères de consommation qui devraient être respectées par tout à chacun (*Figure 53*).

[65] Les guides du PNNS pour tous - Ressources pour les professionnels de santé - Manger Bouger Professionnel [Internet]. [consulté 10 mai 2018]. Disponible sur: http://www.mangerbouger.fr/pro/sante/alimentation-19/les-outils-du-pnns/les-guides-du-pnns-pour-tous.html

Figure 53 : Les repères de consommation du PNNS

Il est important que le patient respecte au mieux ses règles de base. Le pharmacien a alors à sa disposition différents outils pour aider le patient à mieux appréhender ces repères.

(1) Guides alimentaires et fiches repères

Le PNNS a permis le développement d'outils tels que des guides alimentaires, ou des fiches repères pouvant être mis à la disposition des patients. Ces documents sont très visuels (colorés, ludiques, …) pour permettre une approche la plus simple possible par le patient.

Si le patient le désire, le pharmacien peut donc lors d'un entretien avec lui, lui remettre ces guides en fonction de ses interrogations.

Le « *Guide alimentaire pour tous* » (*Figure 54*) reprend les repères de base mais aussi des astuces pour gérer certaines situations du quotidien. Par exemple : « J'ai tendance à grignoter entre les repas », « J'ai toujours faim », « Je saute des repas, je n'ai pas le temps de manger », ….

Figure 54 : "Guide alimentaire pour tous" du PNNS

Les fiches repères (*Figure 55*), quant à elles, vont être axées sur un point particulier comme réduire la consommation de sel, de sucre ou de gras. Elles peuvent être intéressantes pour des patients qui à cause de leur traitement, commencent à développer de l'hypertension, des troubles glycémiques, ou lipidiques.

Figure 55 : Fiche repère du PNNS : "Le sel : comment réduire sa consommation ?"

(2) La fabrique à menus

Un autre outil développé par le PNNS et mangerbouger est « La fabrique à menus » (http://www.mangerbouger.fr/Manger-Mieux/Vos-outils/Fabrique-a-menus ; *Figure 56*). C'est un site internet sur lequel le patient peut se connecter afin d'avoir des « idées de menus de saison variés pour manger équilibré toute la semaine en accord avec les repères nutritionnels du Programme National Nutrition Santé ».

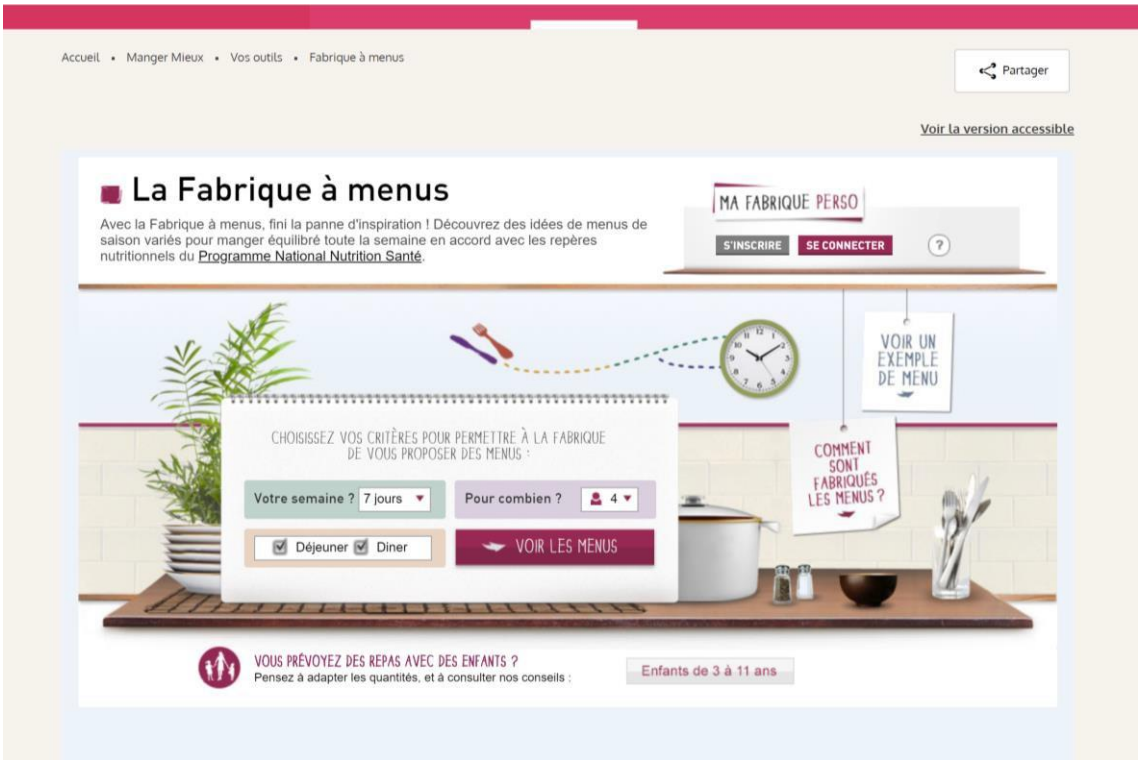


Figure 56 : Accueil du site de la Fabrique à Menus

Les menus proposés (*Figure 57*) peuvent être changés en fonction des goûts de la personne, selon son emploi du temps (invitations, repas plus rapide, …). Le site propose également les recettes (Figure 58) afin de réaliser les plats ainsi que la liste des courses à faire (*Figure 59*) pour pouvoir cuisiner les repas de la semaine.

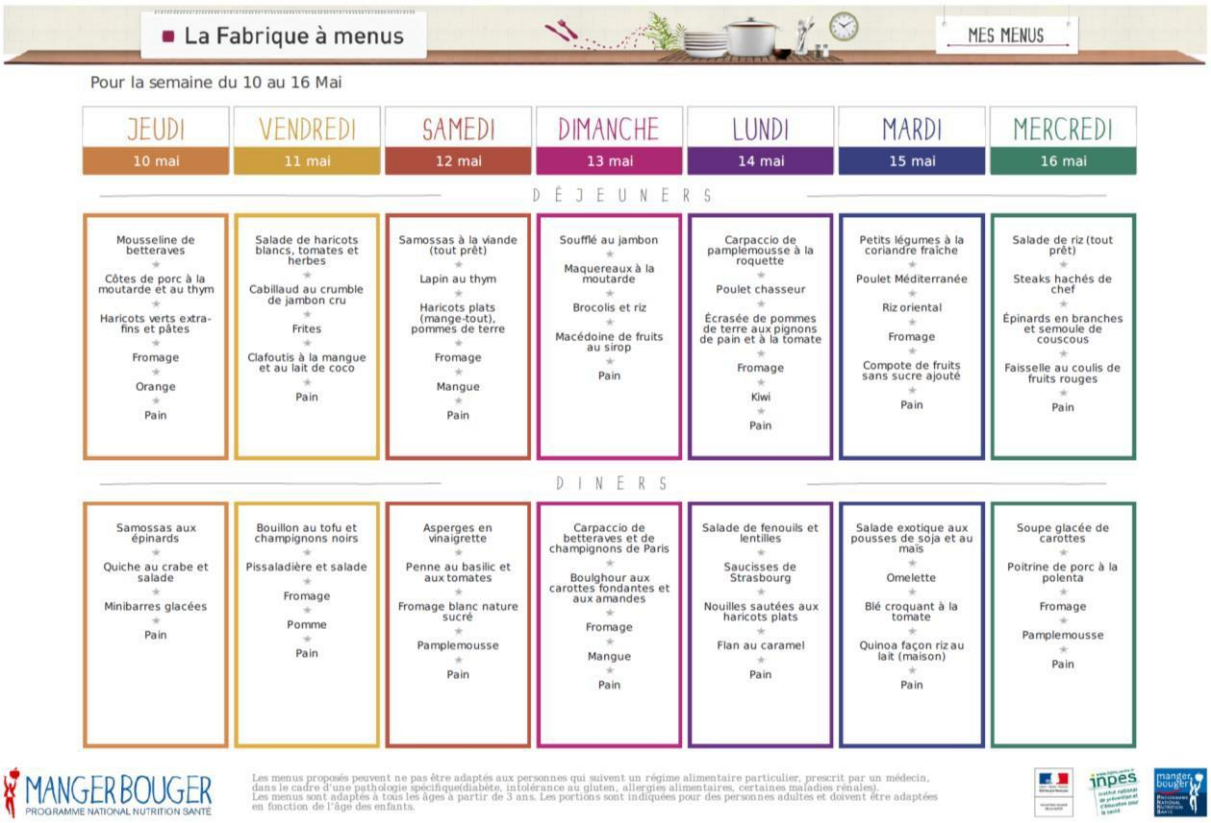


Figure 57 : Exemple de menus pour une semaine pour une personne seule

Figure 58 (gauche) : Exemples de recettes associées aux menus proposés

Figure 59 (droite) : Exemple de liste de course associés aux menus proposés

b) L'activité physique[66]

Il est important de rappeler aux patients que pratiquer une activité physique régulière ne signifie pas pratiquer un sport à haut niveau. La pratique d'une activité physique dans la vie quotidienne est réalisable par tous. Elle n'est pas synonyme de souffrance, ne nécessite pas forcément de vêtements ou d'équipements particuliers, n'implique pas systématiquement l'accès à des installations spécifiques.

Le PNNS recommande l'équivalent de 30 minutes de marche rapide par jour. Cet équivalent peut donc être retrouvé dans des activités simples du quotidien comme le ménage, le jardinage, ….

[66] Activité physique | Manger Bouger [Internet]. [consulté 10 mai 2018]. Disponible sur: http://www.mangerbouger.fr/Les-9-reperes/Les-9-reperes-a-la-loupe/Activite-physique

(1) Guide et fiche repère du PNNS[67]

Le guide « *La Santé vient en bougeant* » (*Figure 60*) propose quelques repères simples d'activité physique, résultats du travail collectif d'experts. Le guide pratique propose des conseils qui peuvent s'adapter à toutes les situations, à toutes les personnalités, à tous les modes de vie et à tous les âges. Il a été conçu de manière à ce que la personne puisse aller directement à ce qui le concerne.

Figure 60 : Guide du PNNS : "La santé vient en bougeant"

La fiche repère (*Figure 61*) est un résumé du guide. Elle reprend les équivalences entre ces 30 minutes de marche rapide et les petits travaux du quotidien, ainsi que des conseils pour ne pas se lasser ou pour faciliter l'effort au quotidien.

[67] Guides et documents | Manger Bouger [Internet]. [consulté 10 mai 2018]. Disponible sur: http://www.mangerbouger.fr/PNNS/Guides-et-documents

Figure 61 : Fiche repère du PNNS : « Bouger chaque jour, c'est bon pour la santé »

(2) Le planificateur d'activités[68]

Le PNNS avec mangerbouger a également développé un planificateur d'activités (http://www.mangerbouger.fr/Bouger-Plus/Vos-outils/Planificateur-d-activites-physiques).

Cet outil permet au patient de planifier ses activités et celles qu'il aimerait faire (*Figure 64*). Un certain nombre d'activités sont programmées dans l'outil (*Figure 62*). Elles sont triées en : loisirs, déplacements ou travail/domestique. Une fiche (*Figure 63*) développe l'activité avec ses bénéfices, le matériel nécessaire et des informations complémentaires.

[68] Catalogue d'activités physiques | Manger Bouger [Internet]. [consulté 10 mai 2018]. Disponible sur: http://www.mangerbouger.fr/Bouger-Plus/Vos-outils/Catalogue-d-activites-physiques

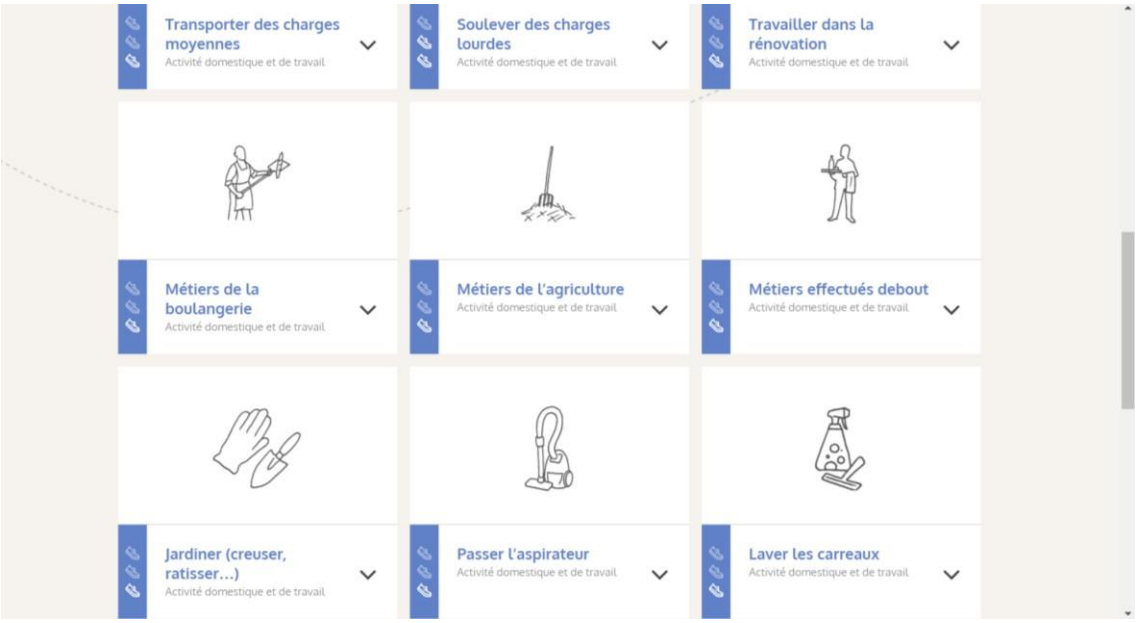


Figure 62 : Extrait de la liste des activités

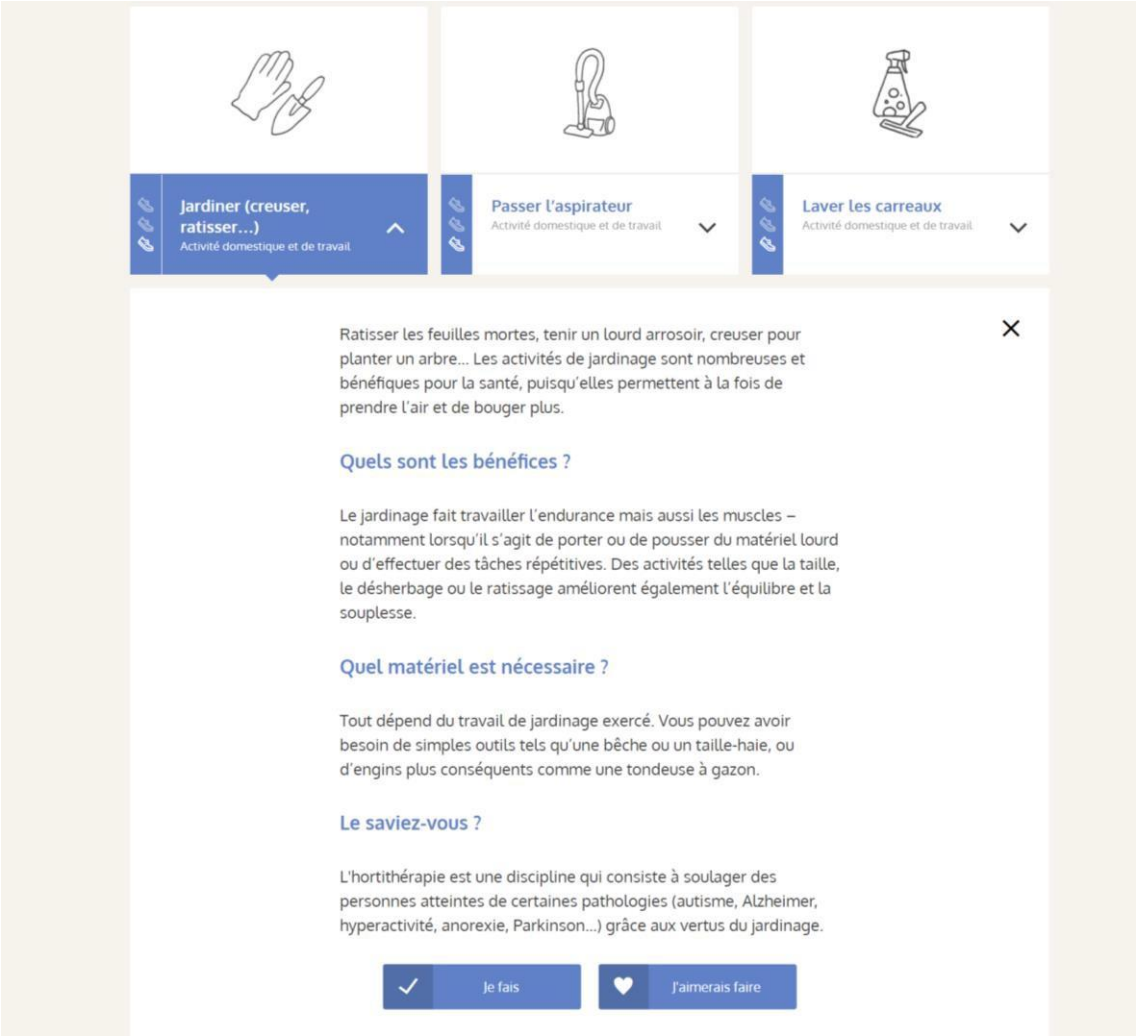


Figure 63 : Exemple de la fiche d'activité : jardiner

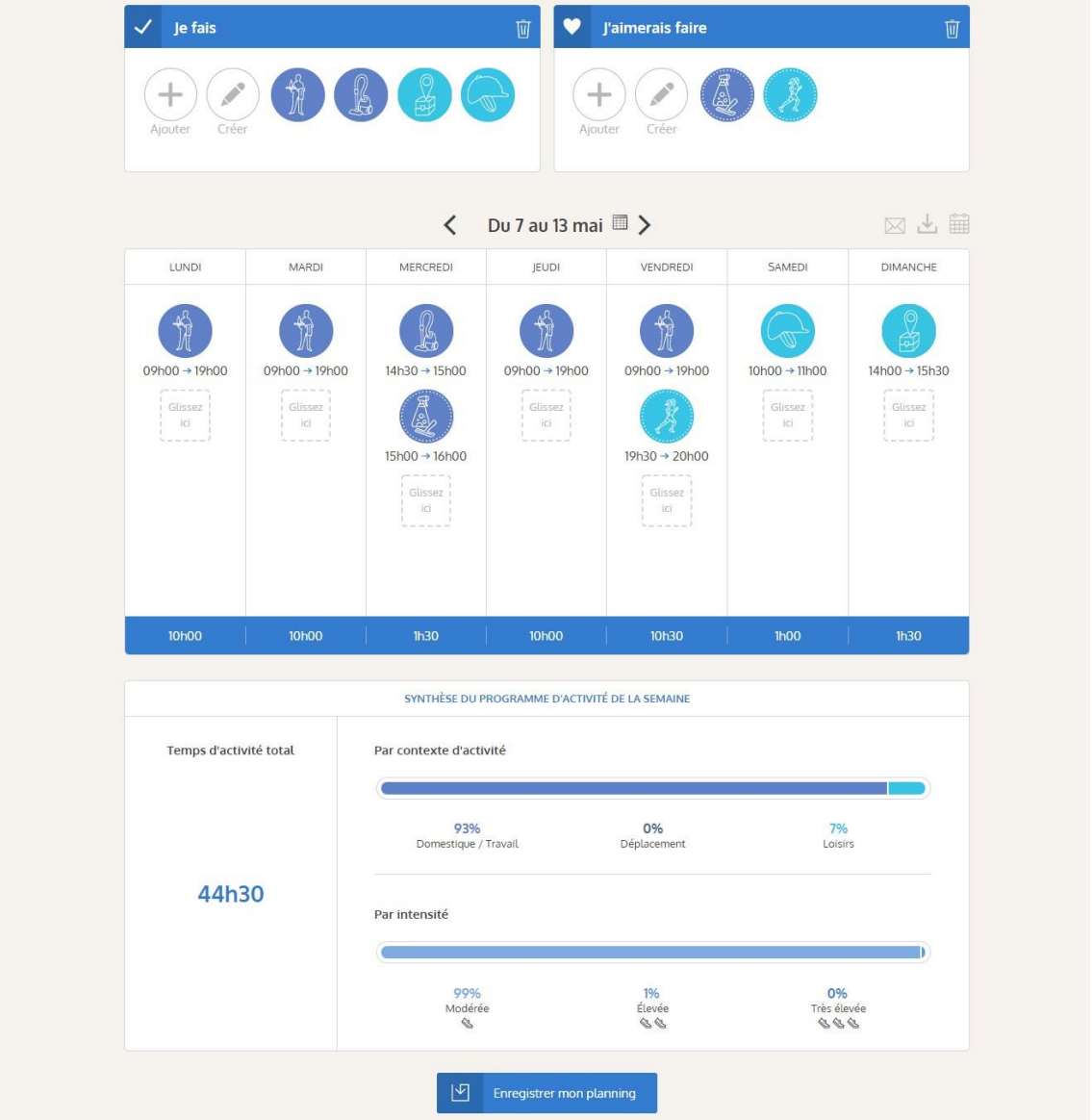


Figure 64 : Exemple de planning avec la synthèse d'activité de la semaine

c) L'arrêt des substances psychoactives : Exemple du sevrage tabagique[69]

Le tabagisme est un facteur de risque cardiovasculaire puisqu'il engendre une vasoconstriction et altère l'endothélium vasculaire. Il est donc important de conseiller au patient atteint de schizophrénie d'arrêter le tabac.

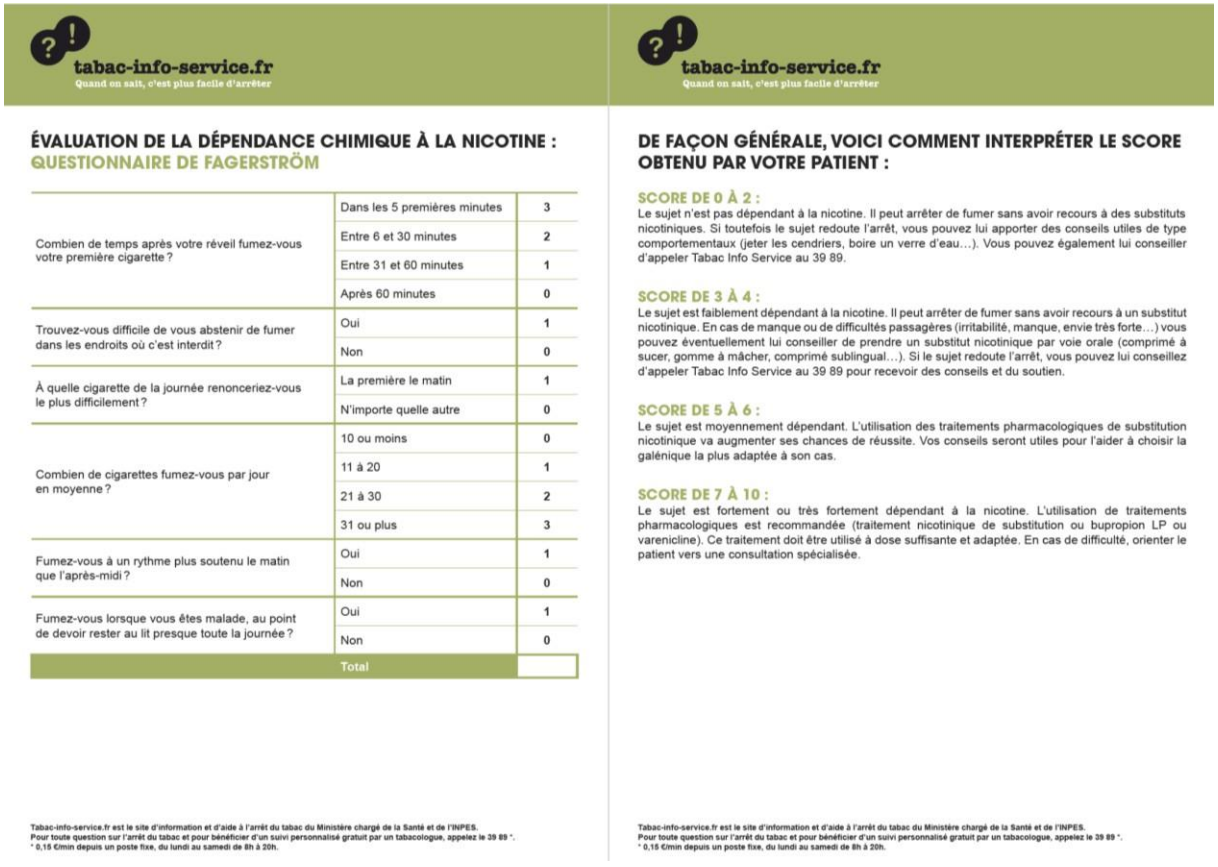
(1) Évaluation de la dépendance et de la motivation

Pour cela, il faut en discuter avec le patient pour l'amener à avoir une réflexion sur un sevrage tabagique. Il faudra tout d'abord évaluer sa motivation pour pouvoir l'aider au mieux.

[69] Accompagner le patient hypertendu - Le Moniteur des Pharmacies n° 3159 du 15/01/2017 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [consulté 10 mai 2018]. Disponible sur: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3159/accompagner-le-patient-hypertendu.html

En effet, elle est la clé essentielle au succès de cet arrêt. Selon le modèle de Di Clemente Prochaska, différentes étapes mènent à celui-ci : la décision, la préparation, l'action, la maintenance, la reprise, …). Il est important d'identifier l'étape dans laquelle se trouve le patient afin de personnaliser son conseil. Il est nécessaire également de rassurer le patient quant à une possible rechute qui ne doit pas être considérée comme un échec. Les facteurs de rechute doivent alors être identifiés pour accompagner le patient.

En parallèle, il convient d'évaluer la dépendance du patient au tabac. Pour se faire, il existe un test simple appelé « Test de Fagerström » (*Figure 65*). Il se présente sous forme de six questions notées sur 10 points et permet d'obtenir rapidement une évaluation de la dépendance au tabac.[70] Les scores obtenus permettent d'adapter les méthodes d'aide au sevrage tabagique.



tabac-info-service.fr
Quand on sait, c'est plus facile d'arrêter

ÉVALUATION DE LA DÉPENDANCE CHIMIQUE À LA NICOTINE :
QUESTIONNAIRE DE FAGERSTRÖM

Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?	Dans les 5 premières minutes	3
	Entre 6 et 30 minutes	2
	Entre 31 et 60 minutes	1
	Après 60 minutes	0
Trouvez-vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?	Oui	1
	Non	0
À quelle cigarette de la journée renonceriez-vous le plus difficilement ?	La première le matin	1
	N'importe quelle autre	0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour en moyenne ?	10 ou moins	0
	11 à 20	1
	21 à 30	2
	31 ou plus	3
Fumez-vous à un rythme plus soutenu le matin que l'après-midi ?	Oui	1
	Non	0
Fumez-vous lorsque vous êtes malade, au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?	Oui	1
	Non	0
	Total	

Tabac-info-service.fr est le site d'information et d'aide à l'arrêt du tabac du Ministère chargé de la Santé et de l'INPES.
Pour toute question sur l'arrêt du tabac et pour bénéficier d'un suivi personnalisé gratuit par un tabacologue, appelez le 39 89 *.
* 0,15 €/min depuis un poste fixe, du lundi au samedi de 8h à 20h.

tabac-info-service.fr
Quand on sait, c'est plus facile d'arrêter

DE FAÇON GÉNÉRALE, VOICI COMMENT INTERPRÉTER LE SCORE OBTENU PAR VOTRE PATIENT :

SCORE DE 0 À 2 :
Le sujet n'est pas dépendant à la nicotine. Il peut arrêter de fumer sans avoir recours à des substituts nicotiniques. Si toutefois le sujet redoute l'arrêt, vous pouvez lui apporter des conseils utiles de type comportementaux (jeter les cendriers, boire un verre d'eau…). Vous pouvez également lui conseiller d'appeler Tabac Info Service au 39 89.

SCORE DE 3 À 4 :
Le sujet est faiblement dépendant à la nicotine. Il peut arrêter de fumer sans avoir recours à un substitut nicotinique. En cas de manque ou de difficultés passagères (irritabilité, manque, envie très forte…) vous pouvez éventuellement lui conseiller de prendre un substitut nicotinique par voie orale (comprimé à sucer, gomme à mâcher, comprimé sublingual…). Si le sujet redoute l'arrêt, vous pouvez lui conseillez d'appeler Tabac Info Service au 39 89 pour recevoir des conseils et du soutien.

SCORE DE 5 À 6 :
Le sujet est moyennement dépendant. L'utilisation des traitements pharmacologiques de substitution nicotinique va augmenter ses chances de réussite. Vos conseils seront utiles pour l'aider à choisir la galénique la plus adaptée à son cas.

SCORE DE 7 À 10 :
Le sujet est fortement ou très fortement dépendant à la nicotine. L'utilisation de traitements pharmacologiques est recommandée (traitement nicotinique de substitution ou bupropion LP ou varenicline). Ce traitement doit être utilisé à dose suffisante et adaptée. En cas de difficulté, orienter le patient vers une consultation spécialisée.

Tabac-info-service.fr est le site d'information et d'aide à l'arrêt du tabac du Ministère chargé de la Santé et de l'INPES.
Pour toute question sur l'arrêt du tabac et pour bénéficier d'un suivi personnalisé gratuit par un tabacologue, appelez le 39 89 *.
* 0,15 €/min depuis un poste fixe, du lundi au samedi de 8h à 20h.

Figure 65 : Test de Fagerström

[70] Ma dépendance physique au tabac / Mon rapport au tabac / Le tabac et moi / page d'accueil - tabac-info-service.fr [Internet]. [consulté 10 mai 2018]. Disponible sur: http://www.tabac-info-service.fr/Le-tabac-et-moi/Mon-rapport-au-tabac/Ma-dependance-physique-au-tabac

Le test de Horn[71] (*Figure 66*), quant à lui, permet d'évaluer la dépendance psychique au tabac qui se caractérise par le besoin pour un fumeur de maintenir ou de retrouver les sensations associées à l'action de fumer : le plaisir, la détente, le bien-être ou au contraire de remédier à des situations de stress, d'anxiété, de tristesse. Ce test comprend 18 items et permet de déterminer les facteurs conduisant le patient à fumer afin d'aider le fumeur à trouver des moyens pour remplacer ce qu'il attend des cigarettes.

ÉVALUATION DES SITUATIONS LIÉES AU TABAGISME :
TEST DE HORN

Entourez le chiffre correspondant :
5 = toujours **4** = Souvent **3** = Moyennement **2** = Parfois **1** = Jamais

a - Les cigarettes m'aident à rester éveillé(e), concentré(e), efficace	5	4	3	2	1
b - C'est agréable de tenir une cigarette entre les doigts	5	4	3	2	1
c - Fumer est pour moi une détente	5	4	3	2	1
d - J'allume une cigarette quand je suis soucieux(se), contrarié(e)	5	4	3	2	1
e - Quand je n'ai plus de cigarettes, je cours en acheter	5	4	3	2	1
f - Je ne remarque même plus quand je fume, c'est tout à fait automatique	5	4	3	2	1
g - Je fume pour me donner du courage, pour me mettre en forme	5	4	3	2	1
h - Le simple fait d'allumer une cigarette procure aussi du plaisir	5	4	3	2	1
i - Il y a une quantité de plaisirs dans l'acte de fumer	5	4	3	2	1
j - Je fume quand je suis mal à l'aise ou quand je suis énervé(e)	5	4	3	2	1
k - Je ne suis pas dans le coup quand je ne fume pas	5	4	3	2	1
l - J'allume une cigarette alors qu'une autre brûle dans le cendrier	5	4	3	2	1
m - Je fume pour retrouver mon entrain	5	4	3	2	1
n - J'ai du plaisir à regarder les volutes de la fumée	5	4	3	2	1
o - Je fume quand je me sens bien détendu(e)	5	4	3	2	1
p - Je fume pour oublier quand j'ai le cafard	5	4	3	2	1
q - Quand je n'ai pas pu fumer pendant un moment, le désir devient irrésistible	5	4	3	2	1
r - Je constate parfois avec étonnement que j'ai une cigarette dans la bouche	5	4	3	2	1

STIMULATION : a + g + m =
PLAISIR DU GESTE : b + h + n =
RELAXATION : c + i + o =
ANXIÉTÉ - SOUTIEN : d + j + p =
BESOIN ABSOLU : e + k + q =
HABITUDE ACQUISE : f + l + r =

Tabac-info-service.fr est le site d'information et d'aide à l'arrêt du tabac du Ministère chargé de la Santé et de l'INPES.
Pour toute question sur l'arrêt du tabac et pour bénéficier d'un suivi personnalisé gratuit par un tabacologue, appelez le 39 89 *.
*** 0,15 €/min depuis un poste fixe, du lundi au samedi de 8h à 20h.**

Figure 66 : Test de Horn

[71] Professionnels de santé / Espaces professionnels / page d'accueil - tabac-info-service.fr [Internet]. [consulté 10 mai 2018]. Disponible sur: https://www.tabac-info-service.fr/Espaces-professionnels/Professionnels-de-sante#Outils_pour_votre_pratique

(2) Aider le patient à se sevrer

L'accompagnement psychologique est la première étape à l'arrêt du tabac. C'est le fondement de la prise en charge. Il peut se faire par le biais de consultations spécialisées (services de tabacologie, centre d'addictologie, …), ou d'entretiens motivationnels permettant de renforcer la motivation du patient. Tabac Info Service, via son site internet (http://www.tabac-info-service.fr/) et son application pour smartphone, donne accès aux patients à de nombreux conseils, informations. Il offre également aux patients la possibilité d'échanges téléphoniques avec des tabacologues (3989) pour des entretiens réguliers avec eux.

Le site Tabac Info Service bénéficie également d'un espace professionnel où le pharmacien peut se former mais aussi avoir accès à de la documentation qu'il pourra donner à son patient pour l'accompagner dans sa démarche.

Par la suite, le pharmacien pourra conseiller les substituts nicotiniques, quelle que soit leur forme. Leur principe est basé sur la diffusion de nicotine de manière lente et régulière, contrairement aux pics que procure la cigarette, pour permettre au fumeur de se libérer petit à petit de sa dépendance physique.

Ces substituts existent sous différentes formes qui pourront être présentés au patient afin qu'il puisse choisir celle qu'il lui correspondra le mieux :

- Formes transdermiques : patchs,
- Formes orales : gommes à mâcher, inhaler, comprimés

Chaque forme existe sous différents dosages. Elles peuvent être associées entre elles si cela s'avère nécessaire.

Toutefois, dans le cadre de patients atteints de schizophrénie, il convient d'être prudent quant à cet arrêt qui doit être parfaitement accompagné afin de ne pas perturber le traitement en cours ou de déstabiliser le patient. Il sera donc plus prudent de conseiller au patient de consulter un tabacologue pour adapter au mieux la prise en charge.

4. Accompagnement du patient et de ses aidants

Un point important dans l'accompagnement du patient à l'officine est de faire comprendre au patient et à son entourage qu'ils ne sont pas seuls.

Différents réseaux, associations peuvent l'accompagner également. Des équipes peuvent répondre à ses questions. Le pharmacien peut donc communiquer au patient et à son entourage le nom de ses structures vers lesquelles ils peuvent se tourner.

Il existe entre autres :

- Le *réseau PIC*[72] (Psychiatrie Information Communication) : www.reseau-pic.info/?dest=accueil.php
    - Sur ce site internet, le patient a accès à des informations sur les médicaments (*Figure 67*) qui le concernent ainsi qu'aux coordonnées de membres du réseau (pharmaciens hospitaliers, psychiatres, …) qui peuvent répondre à ses questions (*Figure 68*)

ARIPIPRAZOLE (ABILIFY®)
ANTIPSYCHOTIQUE

RÉSEAUPIC

Fiche d'information

Comprimés à 5mg (comprimés simples)
Comprimés à 10mg, 15mg (comprimés simples ou orodispersibles)
Solution buvable à 1 mg/ml - après ouverture du flacon, le médicament est à utiliser dans les 6 mois
Solution injectable à 7,5 mg/ml

QUEL BENEFICE ATTENDRE DE CE MEDICAMENT ?

Les antipsychotiques sont prescrits pour soulager la souffrance psychique. Ils ne modifient pas la personnalité mais au contraire vont vous permettre de la retrouver. Ils vous aident à vous rassembler à l'intérieur de vous et à gérer votre vie quotidienne. Ils calment la tension intérieure, l'angoisse et l'agressivité. Ils réduisent ou suppriment les désordres de la pensée (délires, hallucinations). Ils vous aident à garder le contact et à communiquer avec les autres

Ce médicament occupe une place importante dans votre projet de soins en vous aidant à diminuer progressivement les symptômes liés à la maladie. Mais le médicament n'est pas suffisant pour assurer à lui seul votre rétablissement. Il est aussi nécessaire de bénéficier d'un accompagnement adapté reposant sur le lien avec les soignants, vos proches et les professionnels du social.

COMMENT PRENDRE VOTRE MEDICAMENT ?

Il doit être pris chaque jour, à heure régulière, en respectant la posologie prescrite sur votre ordonnance. L'aripiprazole se prend habituellement en une seule prise, avec un verre d'eau, avant, pendant, ou après le repas en position assise ou debout.
Le comprimé orodispersible doit être placé sous la langue, il sera dissout rapidement par la salive. Il peut aussi être dissout dans un verre d'eau, et avalé.
La dose de solution buvable doit être préparée avec le système doseur ou le bouchon doseur gradué.
En cas d'oubli d'une prise : Si vous avez oublié votre prise unique du matin, vous pouvez la prendre dans la journée. Si vous avez oublié votre prise unique du soir, sautez la prise et attendez la prise prévue du lendemain. Ne doublez jamais les doses pour compenser l'oubli d'une prise.

QUELS EFFETS INDESIRABLES PEUVENT APPARAITRE ?

Ces effets indésirables peuvent ne jamais apparaitre et sont différents d'une personne à l'autre.
La grande majorité des effets indésirables ne sont pas graves. Certains régressent, dès les premières semaines du traitement. Il faut les connaitre pour pouvoir les identifier ou les éviter et, dans tous les cas, en parler à votre médecin qui recherchera une solution pour les atténuer, voire les faire disparaitre.

Effets	Que dois-je faire ?
Impatiences, akathisie (besoin de bouger constamment), rigidité, contractures musculaires, tremblements, agitation, anxiété	Parlez-en à votre médecin pour adapter le traitement ou corriger ces effets
Somnolence, fatigue	Parlez-en au médecin qui pourra éventuellement réévaluer les doses et leur répartition dans la journée. Evitez de conduire ou d'utiliser des machines qui pourraient s'avérer dangereuses.
Insomnie	Parlez-en à votre médecin, un changement de l'heure de l'heure de prise d'un de vos médicaments peut parfois solutionner ce problème.
Maux de tête, céphalées	Reposez-vous. Evitez les substances pouvant favoriser vos maux de tête (excitants, café, chocolat…) Ces symptômes diminuent avec le temps, s'ils persistent, demandez l'avis de votre médecin ou pharmacien.
Nausées, vomissements	Prenez de préférence votre médicament au milieu d'un repas. Ces symptômes diminuent avec le temps, s'ils persistent, demandez l'avis de votre médecin ou pharmacien.

Effets	Que dois-je faire ?
Constipation	Favorisez les aliments contenant des fibres (fruits crus, légumes verts), mangez des pruneaux et des figues et buvez suffisamment d'eau, en particulier le matin à jeun. Pratiquez une activité physique adaptée (marche..).Allez aux toilettes à heure régulière. En cas de douleurs abdominales et/ou de persistance de la constipation contactez votre médecin ou votre pharmacien.
Hypotension orthostatique, vertiges ou sensation de malaise en se levant, étourdissements (peu fréquent)	Levez-vous lentement. Si vous êtes couché, asseyez-vous un moment avant de vous lever doucement. Si les symptômes persistent, faites vérifier votre tension artérielle.
Troubles de la vision : vision floue, difficultés à lire,	Evitez de conduire. Ces symptômes diminuent avec le temps, s'ils persistent, demandez l'avis de votre médecin ou pharmacien.

Cette fiche fait mention d'effets indésirables parmi les plus fréquemment rencontrés et souvent décrits en consultations par les patients ; d'autres effets peuvent apparaitre (voir notices complètes) ; parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien.

QUE SURVEILLER PENDANT LE TRAITEMENT ?

Le poids : Certains neuroleptiques peuvent entrainer une prise de poids. Certains patients grossissent, d'autres pas, d'autres maigrissent Pour éviter une surcharge pondérale, il convient dès le début du traitement, de surveiller régulièrement son poids (une fois par semaine le premier mois, puis mensuellement), d'éviter les sucreries, les boissons sucrées, les grignotages entre les repas, de pratiquer une ou des activités physiques. Une prise de poids supérieure à 5 kg après trois mois de traitement nécessite une consultation diététique.
Le cœur : Certains antipsychotiques impliquent une surveillance cardiologique, la réalisation d'un ECG s'avère alors nécessaire, demandez l'avis de votre médecin.
Les dents : Faites-les surveiller régulièrement (une fois par an) car ce médicament favorise l'apparition de caries. Brossez-les, si possible, après chaque repas, et sinon au moins une fois par jour, avant de vous coucher.
La peau : Evitez de vous exposez au soleil. Utilisez une crème écran total indice 50 et portez un tee shirt, un chapeau et des lunettes de soleil avant toute exposition.
Les signes d'alerte : Prévenir immédiatement votre médecin en cas d'apparition brutale de fièvre, forte transpiration, pâleur, rigidité musculaire ou accélération des battements du cœur.

QUELLES PRECAUTIONS A OBSERVER ?

Hygiène de vie : Evitez les situations répétées de manque de sommeil et la consommation d'excitants : café, thé, cola, drogues.
L'alcool : La prise d'alcool est contre indiquée, surtout en début de traitement, car elle peut entrainer une somnolence excessive, augmenter les effets indésirables, le mal-être et l'angoisse. Par la suite, une consommation très modérée est possible. Parlez-en avec votre médecin.
Les drogues : La consommation de ces produits peut favoriser une réapparition des hallucinations liées à votre maladie, de plus elle s'oppose à la réussite de votre traitement.
Les médicaments : Ne prenez pas de médicaments non prescrits par votre médecin. Demandez l'avis de votre médecin ou pharmacien car ce médicament peut présenter des interactions avec d'autres médicaments courants.
La conduite de véhicules et l'utilisation de machines : Soyez très prudent : demandez l'avis d'un professionnel de santé.
Projet de grossesse : Si vous envisagez une grossesse, parlez-en avec votre médecin. Lui seul sera à même d'évaluer la poursuite du traitement.

LA REGULARITE DU TRAITEMENT

La prise régulière du traitement conditionne son efficacité qui apparait après quelques semaines. Vous pouvez préparer un semainier pour ne pas oublier de prendre votre traitement. La poursuite du traitement est indispensable pour obtenir une stabilité psychique. Par contre, une interruption brutale du traitement vous expose à un mal-être (rebond d'angoisse, d'insomnie, contractures) dans les jours qui suivent et, à plus long terme, à une rechute.

L'arrêt du traitement doit toujours être décidé en accord avec votre médecin prescripteur. Il doit être progressif sur plusieurs semaines.

Cette fiche d'information a été réalisée par les professionnels de santé du **Réseau P.I.C.** (Psychiatrie - Information - Communication).
Toutefois, cette fiche est un support d'information non exhaustif qui doit vous permettre d'en parler plus largement avec votre médecin ou pharmacien. Vous pouvez également consulter la fiche plus détaillée sur le site reseau-pic.info

© Copyright réseau PIC – 2018

Figure 67 : Exemple de fiche médicament du réseau PIC sur l'aripiprazole

[72] Réseau PIC : Psychiatrie Information Communication [Internet]. [consulté 11 mai 2018]. Disponible sur: http://www.reseau-pic.info/?dest=medicaments/fiche.php&dci=aripiprazole&annee=2018

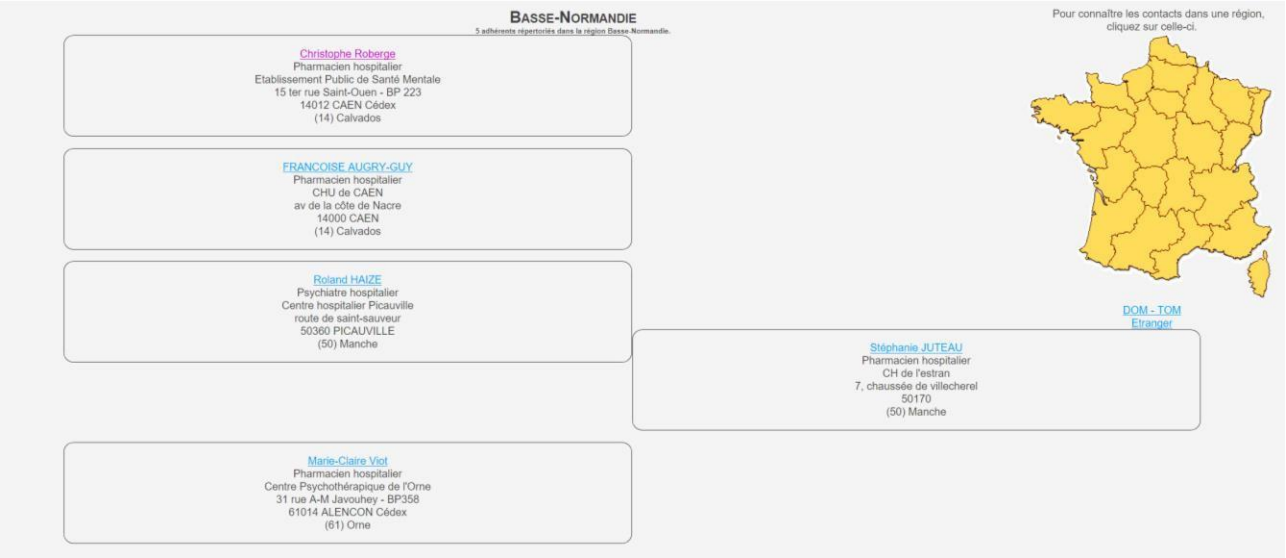


Figure 68 : Membres adhérents au réseau PIC à contacter en Basse-Normandie

- La *Fondation FondaMental*[73] permet d'en apprendre un peu plus sur sa pathologie pour mieux l'appréhender au quotidien. On y trouve la liste des centres d'experts. Ce sont également des équipes de chercheurs qui se mobilisent pour favoriser les progrès de la science dans le domaine de la psychiatrie afin de faire reculer les troubles psychiatriques majeurs et les souffrances qui les accompagnent.
- L'*UNAFAM*[74] (Union Nationale des Familles et Amis de Personnes Malades et/ou Handicapés Psychiques) est plutôt à destination des aidants, des accompagnants. « C'est une association reconnue d'utilité publique, qui accueille, écoute, soutient, forme, informe et accompagne les familles et l'entourage de personnes vivant avec des troubles psychiques depuis 1963 ».

[73] Fondation FondaMental | [Internet]. [consulté 11 mai 2018]. Disponible sur: https://www.fondation-fondamental.org/

[74] Accueil [Internet]. UNAFAM. [consulté 11 mai 2018]. Disponible sur: http://www.unafam.org/

Conclusion

Cette revue de la littérature concernant les effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des antipsychotiques de deuxième génération tente de recenser, à ce jour, les données actuelles les plus probantes de la recherche clinique. Il a pour but de faciliter l'investigation de la littérature scientifique, étape indispensable de la démarche EBM (Evidence-Based Medecine). Cet écrit offre, dans un premier temps, l'opportunité d'enrichir ses connaissances théoriques tant au niveau pharmaceutique qu'au niveau du travail de recherche mené permettant de les obtenir. Ces savoirs pharmaceutiques concernent aussi bien les traitements en eux-mêmes, leur pharmacologie, leurs indications, leurs effets secondaires – métaboliques et cardiovasculaires – que la prise en charge du patient – notamment son suivi cardio-métabolique – à l'hôpital comme à l'officine.

L'exploration de cette littérature renforce, néanmoins, l'idée que l'habilité d'un pharmacien ne se résume pas à l'application de savoirs théoriques ; ce constat s'inscrit aussi dans le cadre de l'approche EBM. Il se doit, en effet, d'une part, d'utiliser les connaissances qu'il a acquis via sa formation et ses expériences professionnelles conjointement à ses capacités relationnelles et interpersonnelles. Il s'agit d'utiliser à bon escient des compétences transversales telles que : observation, écoute active, empathie, adaptation, patience, collaboration, etc. mais également des compétences spécifiques aux problèmes rencontrés : connaissances théoriques et expériences cliniques avec des patients similaires qui ont donné lieu à de bons résultats dans certains contextes et à de moins bons dans d'autres. D'autre part, de multiples variables liées au patient et à son entourage doivent être prises en compte : leurs souhaits, leurs préférences, leurs ressentis, leurs contextes de vie, leurs habitudes, etc. Cette troisième source d'information permet d'adapter au mieux la prise en charge et, par conséquent, d'en favoriser l'efficience. Celle-ci s'élabore dans le cadre d'un véritable échange qui ne peut se faire qu'à travers la collaboration des interlocuteurs ; il ne s'agit donc pas d'imposer son point de vue de professionnel au patient. L'implication de celui-ci dans son traitement ne peut se faire qu'au travers d'une co-construction.

À titre professionnel comme à titre personnel, ce travail m'a donc permis d'étayer mes connaissances et d'éclairer mon regard sur ces traitements, ainsi que sur les outils à ma disposition pour accompagner au mieux le patient. Ce travail m'a fait comprendre qu'il était important de prendre le temps de suivre, tout au long de sa pratique professionnelle, les évolutions scientifiques et techniques. Pouvoir disposer des dernières connaissances ou outils

renforce la confiance en ses aptitudes, donnant ainsi au patient un sentiment de sécurité quant à sa prise en charge pharmaceutique.

En outre, cette réflexion a été pour moi une expérience enrichissante qui m'a conforté dans ma vocation. J'ai, de ce fait, continué à construire mon identité de pharmacienne et à définir, plus précisément, la manière dont je veux aider mes futurs patients.

VU, LE PRESIDENT DU JURY

Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE

DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Michel BOULOUARD

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Année de soutenance
2018

TITRE

TROUBLES MÉTABOLIQUES ET RISQUES CARDIOVASCULAIRES ASSOCIÉS À LA PRISE D'ANTIPSYCHOTIQUES DE DEUXIÈME GÉNÉRATION

Résumé

Les antipsychotiques de deuxième génération sont recommandés en première intention dans le traitement des troubles psychiatriques tels que la schizophrénie. Ils sont, de ce fait, de plus en plus utilisés. Les praticiens se heurtent alors, entre autres, à des effets secondaires de type métabolique et à des risques cardiovasculaires lors de la prise de ces traitements par leurs patients.

Cette thèse a donc pour but, dans une première partie, de présenter ce que sont les antipsychotiques : leur histoire, leurs effets thérapeutiques, leurs indications, leurs classifications selon leurs effets cliniques ou leur structure chimique, et leurs mécanismes d'action. Une seconde partie présente leurs effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires (obésité, dyslipidémie, diabète de type 2, syndrome métaboliques, allongement de l'intervalle QT). Pour chaque effet indésirable, sa physiopathologie ainsi que l'impact des antipsychotiques de deuxième génération sur celui-ci sont développés. Pour finir, la dernière partie concerne, dans un premier temps, les recommandations de l'American Psychiatric Association (APA), de la World Federation Of Societies of Biological Psychiatry (WFBP) et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Dans un second temps, le rôle possible du pharmacien d'officine dans l'accompagnement de ces patients et les outils qu'il peut avoir à sa disposition sont évoqués.

TITLE

METABOLIC DISORDERS AND CARDIOVASCULAR RISKS ASSOCIATED WITH THE TAKING OF SECOND-GENERATION ANTIPSYCHOTICS

Summary

Second-generation antipsychotics are recommended as first-line treatment for psychiatric disorders such as schizophrenia. They are, therefore, more and more used. Practitioners are therefore confronted with metabolic side effects and cardiovascular risks when taking these treatments by their patients.

The aim of this thesis is, in a first part, to present what antipsychotics are: their history, their therapeutic effects, their indications, their classifications according to their clinical effects or their chemical structure, and their mechanisms of action. A second part presents their metabolic and cardiovascular side effects (obesity, dyslipidemia, type 2 diabetes, metabolic syndrome, QT prolongation). For each adverse effect, its pathophysiology as well as the impact of second-generation antipsychotics on it are developed. Finally, the last part concerns, initially, the recommendations of the American Psychiatric Association (APA), the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFBP) and the National Agency for the Safety of Medicine (ANSM). In a second step, the possible role of the pharmacist in the accompaniment of these patients and the tools that he may have at his disposal are mentioned.

Mots-clés

Troubles métaboliques – Risques cardiovasculaires – Antipsychotiques de deuxième génération

Nom et Prénom de l'auteur : Typhaine ANGUÉ--JULIENNE