

Les comorbidités cardiaques associées aux neuroleptiques et le rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patients

Cyril Monteil

▶ To cite this version:

Cyril Monteil. Les comorbidités cardiaques associées aux neuroleptiques et le rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patients. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-03274524

HAL Id: dumas-03274524 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03274524

Submitted on 30 Jun 2021

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.

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 24 octobre 2019

Par Monteil Cyril

LES COMORBIDITES CARDIAQUES ASSOCIEES AUX NEUROLEPTIQUES ET LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS.

JURY

PRESIDENT : Mme Sylvie Baltora, Professeur de l'U.F.R de pharmacie

MEMBRES : Mr Jean-Marc Chillon, Docteur en pharmacie et doyen de la faculté de pharmacie

Mme Nathalie Beringer, Docteur en pharmacie

Je voudrais remercier en premier lieu mon directeur de thèse *Mr Jean-marc Chillon* de m'avoir permis de développer ma thèse, de m'avoir encadré durant toute cette année de labeur. Vous avez su m'apporter vos connaissances ainsi que votre expérience afin de rédiger et soutenir ma thèse dans les meilleures conditions. Merci également pour votre patience lors de nos échanges et de tous les conseils que vous m'avez prodigué.

Je souhaiterai également remercier *Mme Sylvie Baltora*, d'avoir accepté la présidence de ma thèse et *Mme Nathalie Beringer* d'avoir accepté de participer à cette soutenance en tant que membre du jury.

Je remercie la Pharmacie de Brichebay et toute son équipe (Laurence, Nathalie, Coralie, Emilie et Perrine) de m'avoir prodigué tous ces conseils qui m'ont permis de m'améliorer en tant que personne et en tant que pharmacien. Vous m'avez vu « grandir » au sein de l'officine et c'est aussi grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

Je tiens également à remercier mes amis qui m'ont supportés durant toutes ces années d'études (Thomas, Valentin, Juliette, Muriel...), même si certains se sont détournés du droit chemin officinal pour se consacrer à de basses besognes industrielles. Vous avez toujours été présent durant ces années et j'espère que vous le serez encore longtemps.

Je tiens tout particulièrement à remercier ma famille. Merci à ma mère *Fabienne* qui m'a toujours soutenu dans mes choix et qui a toujours été présente pour moi. Merci à mon papa *Jean-Elie* qui m'a donné l'envie de faire ce métier plein de contact humain et qui m'a également soutenu dans mes choix lors de mes études. Merci à ma sœur *Marion* qui est petite par la taille mais avec un cœur énorme, elle a toujours été présente pour son « petit » frère. Merci à mon oncle Michel qui a suivi avec la plus grande attention ma progression durant toutes ces années. A ma grand-mère *Lucette*, tu es comme une seconde mère pour moi, depuis que je suis petit tu as toujours veillé sur moi et tu as toujours poussé pour que tes petits enfants donnent le meilleur d'eux-mêmes. Merci également à tous les membres de ma famille que je n'ai pas cités, vous avez fait de moi ce que je suis et pour ça vous avez toute ma gratitude.

Je dédie cette thèse à mon grand-père *Pierre* qui est décédé et qui aurait été tellement fier de voir son petit-fils devenir docteur en pharmacie. C'est grâce à lui si j'ai réussi dans la vie, car il ne souhaitait que le meilleur pour sa famille et me poussait à me dépasser quel que soit le domaine. Il a toujours été là pour moi et m'a donné l'envie de travailler et de m'en sortir. Pour tout ça je lui en serais éternellement reconnaissant.

Sommaire

Liste des abréviations	1
Liste des figures	3
Liste des tableaux	5
Introduction	6
I. <u>Les origines des pathologies psychiatriques</u>	7
1. Origine des troubles mentaux	7
1.1 <u>Facteurs</u> biologiques	7
1.1.1 La dopamine	7
1.1.2 La sérotonine	9
1.1.3 L'acide-gamma-amino-butyrique	10
1.2 <u>Facteurs environnementaux</u>	11
1.2.1 Malformations cérébrales	11
1.2.2 Consommation de substances	12
1.3 <u>Facteurs génétiques</u>	14
II. <u>Les neuroleptiques et traitements associés</u>	16
1. Généralités	16
2. Mécanismes d'action des neuroleptiques	17
3. Effets secondaires généraux	20
3.1 Effets anticholinergiques	20
3.2 <u>Troubles métaboliques</u>	20
3.3 Symptômes extrapyramidaux	21
3.3.1 Le syndrome pseudo-parkinsonien	21
3.3.2 Les dyskinésies	22
3.4 Abaissement du seuil épileptogène	22
3.5 Syndrome malin des neuroleptiques	22

3.6 <u>Autres effets secondaires</u> _	23
3.6.1 La sédation	23
3.6.2 Les neutropénies et agranulocytoses	23
3.6.3 La sialorrhée	25
3.6.4 Les troubles de la prolactine, de la fonction sexuelle et de la den	ısité
minérale osseuse	25
4. NLPG versus NLSG	26
4.1 <u>Comparaison de l'efficacité</u>	26
4.2 Comparaison des effets secondaires	27
5. Les neuroleptiques en ville et en établissement spécialisé	29
5.1 La prescription des neuroleptiques en ville versus en établissement	
<u>spécialisé</u>	30
5.1.1 La prescription des neuroleptiques en ville	31
5.1.2 La prescription des neuroleptiques à l'hôpital	32
5.2 Pathologies associées	33
III. <u>Les comorbidités cardiaques</u>	36
1. L'espace QT et les torsades de pointe	36
1.1 <u>L'électrocardiogramme</u>	36
1.2 <u>Le syndrome du QT long</u>	38
1.3 <u>Les torsades de pointe</u>	38
2. Les effets secondaires cardiaques	39
2.1 <u>La prévention des troubles du rythme</u>	40
2.2 <u>Le traitement</u>	41
2.2.1 L'allongement du QT sans torsades de pointe	41
2.2.2 Les torsades de pointe	41
3. Surveillances liées au traitement	43
4. Tendance de la prescription des neuroleptiques à risque torsadogène	45
5. Interactions médicamenteuses à risque cardiaque	47
5.1 <u>Les antiarythmiques</u>	48
5.2 <u>Les antihistaminiques</u>	49

		5.3 <u>Les a</u>	nti-infectieux/antiviraux	50
		5.3.1	Les macrolides	50
		5.3.2	Les quinolones/fluoroquinolones	51
		5.3.3	Les antifongiques	51
		5.3.4	Les antiviraux	52
		5.4 <u>Les a</u>	nticancéreux et traitements associés	53
		5.4.1	Les anticancéreux	53
		5.4.2	Les antiémétiques	54
			5.4.2.1 Les antagonistes dopaminergiques	54
			5.4.2.2 Les anti-sérotoninergiques	55
			5.4.2.3 Les antagonistes des récepteurs NK1	55
		5.5 <u>Les m</u>	nédicaments du SNC	56
		5.5.1	Les antidépresseurs	56
		5.5.2	Les substituts aux opiacés	57
	6.	Etude sur	le potentiel cardiogénique des neuroleptiques	58
		6.1 <u>Cas p</u>	articuliers articuliers	59
		6.1.1	L'halopéridol	59
		6.1.2	Les normothymiques	60
		6.2 Risqu	e cardiaque associé à la prise de neuroleptiques	61
	7.	Rôle du p	harmacien dans la prise en charge des patients	
		sous antip	osychotiques	64
Conclusion				66
Bibliographie				67
Annexes				72

Liste des abréviations

ACC : Colllège américain de cardiologie

AGD : Acide glutamique décarboxylase

AHA: Amercan heart association

ARNm: ARN messager

CI₅₀: Concentration inhibitrice médiane

CPK: Créatine phosphokinase

CYP 3A4: Cytochrome P450 3A4

DCI: Dénomination commune internationale

DMO: Densité minérale osseuse

DMP : Dossier médical partagé

ECG: Electrocardiogramme

FAERS : FDA adverse events reporting

FDA: Food and drug administration

GABA: Acide-gamma-amino-butyrique

GB: Globules blancs

HCV : Virus de l'hépatite C

IM: Interactions médicamenteuses

IMC : Indice de masse corporelle

INNTI: Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

ISRS: Inhibiteur de recapture de la sérotonine

IV: intraveineuse

NFS: Numération formule sanguine

NLPG: Neuroleptiques de première génération

NLSG : Neuroleptiques de seconde génération

PNN: Polynucléaires neutrophyles

QTc : Mesure corrigée de l'intervalle QT

RCP: Résumé caractéristique du produit

SaO₂: Saturation en oxygène

SEC : Société européenne de cardiologie

SNAP 25 : Synaptosomal-associated protein 25kDa

SNC : Système nerveux central

TDP: Torsades de pointe

TOC: Troubles obsessionnels compulsifs

TSA: Troubles du spectre autistique

VIH : Virus de l'immunodéficience acquise

Liste des figures

Figure 1 : Molécule de chlorpromazine	6
Figure 2 : Consommation de cannabis selon le sexe	13
Figure 3 : Apparition de la schizophrénie en fonction de l'âge	13
Figure 4 : Consommation de cannabis en fonction de l'âge	14
Figure 5 : Mode d'action des neuroleptiques sur la transmission dopaminergique	17
Figure 6 : Classification des neuroleptiques en fonction de la prise	
de poids après dix semaines de traitement	20
Figure 7 : Blocage des récepteurs dopaminergiques par les neuroleptiques	
et le phénomène d'hypersensibilisation	22
Figure 8 : Représentation du gain de poids chez un patient traité par clozapine	28
Figure 9 : Evolution de la prescription des antipsychotiques	
en fonction de l'âge dans la population européenne	30
Figure 10 : Répartition des prescriptions de neuroleptiques	
selon leur classe (ville 2018)	32
Figure 11 : Repartition des prescriptions de neuroleptiques	
selon leur famille (Hôpital 2018)	33
Figure 12 : Etats pathologiques retrouvés chez les patients	
sous neuroleptiques (ville)	34
Figure 13 : Représentation schématique d'un tracé ECG normal	37
Figure 14 : Représentation électrocardiographique d'un épisode torsadogène	38
Figure 15 : Incidence des morts subites d'origine cardiaque en fonction de la génération	1
et de la dose d'antipsychotique	40
Figure 16 : Formule de <i>Bazett</i>	43

Figure 17 : Consommation des antipsychotiques à travers l'Europe	
en fonction de leur risque torsadogène	46
Figure 18 : Représentation de la prescription annuelle de quétiapine	
entre 1996 et 2010	46
Figure 19 : Représentation des vingt molécules les plus fréquemment	
associées à des phénomènes de TDP	47
Figure 20 : Représentation de l'action des antiarythmiques	
sur les canaux ioniques cardiaques	48
Figure 21 : Impact des anticancéreux sur les canaux ioniques cardiaques	54
Figure 22 : Prescription des neuroleptiques en ville et à l'hôpital, nombre de neuroleptiqu	ıes
associés sur une ordonnance	58
Figure 23 : Etude sur l'évolution de l'intervalle QT lors d'un traitement par halopéridol	
	60

Liste des tableaux

Tableau 1 : Localisation des récepteurs à la dopamine	8
Tableau 2 : Classification pharmacologique des neuroleptiques	19
Tableau 3 : Comparaison de l'efficacité des NLSG versus NLPG	26
Tableau 4 : Survenus des effets secondaires les plus fréquents selon la classe de neurole	ptique
	28
Tableau 5 : Examens nécessaire à la prescription d'un traitement antipsychotique	43
Tableau 6 : Représentation du risque cardiaque chez les antihistaminiques	49
Tableau 7 : Référencement des fluoroquinolones du plus au moins arythmogène	51
Tableau 8 : Représentation des ISRS du plus au moins torsadogène	56
Tableau 9 : Représentation du risque de TDP et du risque cardiaque en général	
des neuroleptiques basée sur les déclarations d'effets secondaires	62.

Introduction

Les premiers neuroleptiques ont fait leur apparition au milieu du XX^{ème} siècle avec la chlorpromazine (*figure 1*) développée par un laboratoire français (1950). Ils sont utilisés essentiellement en psychiatrie dans le traitement des maladies psychiatriques (schizophrénie, démence, troubles bipolaires...) mais également en médecine générale dans le traitement des nausées et vomissements (métopimazine, dompéridone...). Leur mode d'action repose principalement sur une action anti-dopaminergique ainsi que sur un blocage de la transmission sérotoninergique plus prononcée pour les neuroleptiques de seconde génération (NLSG). [1]

Figure 1 : Molécule de chlorpromazine [2]

Les neuroleptiques agissent en réduisant les symptômes psychotiques, qu'ils soient productifs (hallucination, délire, angoisse...) ou déficitaires (repli sur soi, absence d'émotions...). De ce fait, la molécule utilisée variera selon la pathologie ciblée et l'effet souhaité. [3]

Cette thèse porte sur les troubles cardiaques associés à la prise des médicaments neuroleptiques, elle se déroulera en trois étapes. Dans un premier temps, je détaillerai les mécanismes biologiques, génétiques ou environnementaux aboutissant à ces troubles psychiatriques. La seconde partie traitera des neuroleptiques dans leur généralité et pour conclure, je parlerai du potentiel torsadogène des neuroleptiques et des interactions médicamenteuses à risque cardiaque.

I. <u>Les origines des pathologies psychiatriques</u>

1. Origine des troubles mentaux

L'origine des maladies psychiatriques est toujours méconnue. Cependant, plusieurs éléments pourraient intervenir parmi lesquelles les dérèglements biologiques au niveau des neurotransmetteurs (notamment ceux à la dopamine et à la sérotonine), des facteurs environnementaux (pollution, maladies lors de la grossesse...) et génétiques. Selon les recherches déjà effectuées (notamment chez les patients schizophrènes), il semblerait qu'il ne soit pas possible de parler d'un « syndrome schizophrénique » mais de plusieurs, chacun ayant ses propres symptômes et marqueurs biologiques. [4]

1.1. Facteurs biologiques

Pour bien comprendre l'importance de ce facteur dans l'apparition des maladies psychiatrique, il faut s'intéresser d'abord aux rôles physiologiques des principaux neurotransmetteurs impliqués dans le développement de ces maladies.

1.1.1. La dopamine

La dopamine est une monoamine jouant un rôle crucial dans le comportement, le circuit de récompense, les fonctions motrices ainsi que dans la mémorisation. A ce jour, la dopamine peut se fixer sur 5 récepteurs répartis en 2 familles distinctes, la famille des récepteurs D₁ (comprenant les récepteurs D₁ et D₅) et celle des récepteurs D₂ (récepteurs D₂, D₃ et D₄).

Les récepteurs à la dopamine sont retrouvés au niveau central et périphérique. La dopamine présente une affinité dix fois supérieure aux récepteurs D_5 comparativement aux récepteurs D_1 et leur localisation au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire pourrait expliquer les modifications comportementales (*tableau 1*). [5]

Tableau 1 : Localisation des récepteurs à la dopamine. [5]

Récepteurs	\mathbf{D}_1	D_2	\mathbf{D}_3	\mathbf{D}_4	\mathbf{D}_5
Localisation	Striatum,	Striatum, substance	Tubercules	Amygdale,	Hippocampe,
centrale	noyau	noire, noyau accumbens,	olfactifs,	cortex,	hypothalamus
	accumbens,	tubercules olfactifs,	noyau	hippocampe	
	tubercules	cortex	accumbens		
	olfactifs,				
	cortex				
Localisation	Artères,	Terminaisons	Rein, area	Rein, cœur	Artères, rein,
périphérique	rein, tractus	synaptiques, système	postrema		tractus digestif
	digestif	nerveux entérique, area			
		postrema, hypophyse			

La dopamine joue de multiple rôle au sein du système nerveux central (SNC) s'expliquant notamment par les différentes voies de projections (au nombre de quatre), chacune d'entre elles ayant une origine et une cible différente. [1] [5]

La voie mésolimbique

Cette voie est impliquée dans le système de récompense et de ce fait contribue aux phénomènes d'addiction. Elle part de l'aire tégumentaire ventrale et se projette vers la région ventrale *striatum*, *l'amygdale*, *l'hippocampe* (...). Son hyperactivité aboutit à l'apparition des symptômes positifs (délires, convulsions, hallucinations, agressivité...).

➤ La voie mésocorticale

Impliquée dans les fonctions exécutives et la concentration, cette voie prend ses origines au niveau de l'aire tégumentaire ventrale et se projette sur le cortex frontal et temporal. L'hypoactivité de cette voie entraîne les symptômes négatifs (repli sur soi, apathie, indifférence) et les symptômes cognitifs.

➤ La voie tubéro-infundibulaire

Cette voie prend sa source au niveau de *l'hypothalamus* et s'appuie sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. La dopamine y joue un rôle de neuro-hormone en inhibant la sécrétion de prolactine. La diminution du taux de dopamine au niveau de cette voie entraîne des modifications hormonales (avec notamment une hyperprolactinémie et une impuissance chez l'homme).

La voie nigrostriée

Cette quatrième voie démarre au niveau de la *substance noire* et aboutit dans la région dorsale du *striatum*. Cette voie est impliquée dans le contrôle de la motricité. La maladie de Parkinson est liée à la dégénérescence de neurones de la *substance noire*. Lorsque cette voie est excessivement stimulée, il en résulte des troubles hyperkinétiques. Inversement lorsque cette voie présente une hypoactivité, une rigidité s'installe. Le contrôle de cette voie est également soumis à une influence sérotoninergique. En effet, la sérotonine inhiberait la sécrétion de dopamine et son blocage par antagonisme permettrait d'augmenter le pool dopaminergique et donc de réduire les effets secondaires extrapyramidaux. [6]

1.1.2. La sérotonine

La sérotonine est une monoamine qui ne représente qu'un faible pourcentage (environ 1 %) de la part des neurotransmetteurs cérébraux. Cependant, la sérotonine joue un rôle capital au niveau du SNC, notamment dans le contrôle des humeurs, dans la sensation de bonheur (...).

La sérotonine peut se fixer sur 14 récepteurs répartis au sein de 7 familles différentes répartis en fonction des similitudes au niveau génétique. La localisation des neurones sérotoninergiques est disparate. Elle est principalement retrouvée au niveau de la muqueuse intestinale (80 % de la sérotonine totale) et dans le SNC.

Au niveau du SNC, la sérotonine est présente dans le *noyau du raphé*. Ce dernier a pour fonction de réguler le cycle du sommeil, la concentration, l'humeur et joue un rôle dans le contrôle de l'agressivité. [7]

Les récepteurs à la sérotonine sont de deux types avec d'une part le récepteur 5-HT₃ ionotrope localisé dans le SNC et impliqué dans les nausées, les vomissements et d'autres part les récepteurs couplés aux protéines G (5-HT₁₋₂₋₄₋₅₋₆₎). Les récepteurs 5-HT₁ semblent être les plus impliqués dans le contrôle des humeurs et de l'agressivité. En effet, ils sont retrouvés au niveau du système limbique (centre des émotions) et les récepteurs 5-HT_{1B-1D} sont présent au niveau des noyaux gris centraux et impliqués dans les fonctions motrices, limbiques (...).

Ainsi, la sérotonine jouerait un rôle important dans les changements d'humeur. En association avec la dopamine, elle pourrait expliquer certains cas d'agressivité. En effet, un faible taux de sérotonine est associé à une agressivité accrue alors qu'un excès est plutôt associé à une indifférence émotionnelle.

En médecine, des médicaments permettant d'augmenter la transmission post-synaptique de sérotonine en bloquant la recapture présynaptique de la sérotonine sont utilisés afin de lutter contre des pathologies telles que la dépression, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) (...).

De manière fréquente, un état dépressif est retrouvé chez des patients atteints de schizophrénie, laissant penser que ces deux pathologies pourraient avoir une étiologie commune ou qu'elles soient facteurs de risques l'une de l'autre. Cependant, l'hypothèse dopaminergique dans le développement des pathologies psychiatrique est étayée par de nombreuses études alors que celle de la sérotonine est encore mal connu. [8]

1.1.3. L'acide-gamma-amino-butyrique (GABA)

Le GABA est à ce jour le principal neurotransmetteur inhibiteur au niveau du SNC. Le GABA est synthétisé à partir de l'acide glutamique grâce à *l'acide glutamique décarboxylase* (AGD) et dégradé par la *GABA transaminase*. [9]

Une hypothèse impliquant le GABA met en évidence la proéminence de l'enzyme AGD qui pourrait être en partie responsable des troubles cognitifs. Cette hypothèse repose sur la présence amoindrie de cette enzyme au niveau du cortex préfrontal de patients atteints de schizophrénie. Ainsi, il a été découvert que le taux de certains ARN messager (ARNm) codant pour la protéine AGD était inférieur entraînant par conséquent une diminution du taux de GABA. [10]

La principale hypothèse des pathologies psychiatrique comme la schizophrénie reste donc celle impliquant la voie dopaminergique, mais d'autres neurotransmetteurs pourraient être impliqués comme le laisse penser l'émergence de nouvelles théories (sérotoninergique, glutaminergique, noradrénergique, gabaergique...). [11]

1.2. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux seraient également impliqués dans le développement des maladies psychiatriques. Toutefois, leur impact n'est pas clairement défini. [12]

Cette implication de l'environnement serait particulièrement vraie durant les 18 premières années de vie. En effet, durant cette période, les facteurs environnementaux seraient des acteurs prépondérants dans le déclenchement de ces pathologies. Parmi ces facteurs, l'impact de certaines maladies (maladie lors de la grossesse, incompatibilité rhésus...) sur le développement fœtal et la maturation cérébrale est encore mal connu, mais prédisposerait l'enfant à un risque psychotique. De même, la vie dans un milieu urbain et la consommation de substances psychogènes (cannabis ...) multiplieraient par deux le risque d'apparition de ces pathologies. [4]

1.2.1. Malformations cérébrales

Les « syndromes schizophréniques » ainsi que d'autres pathologies psychiatriques seraient associées à des anomalies anatomiques cérébrales (substance grise, blanche, déficit de myéline...), elles-mêmes résultant d'une perturbation lors du développement fœtal.

Dans la schizophrénie, une étude reposant sur de l'imagerie médicale, démontre que dans la majorité des cas, les symptômes négatifs sont associés à une hypoactivité du cortex cingulaire antérieur (zone contrôlant notamment les émotions, les fonctions cognitives ...). [13]

Dans un autre cas présentant des modifications du comportement, les troubles du spectre autistique (TSA), un lien entre une altération dans la connectivité de la matière blanche (responsable de la propagation du message nerveux) et « l'affaiblissement social » est démontré.

Plusieurs rapports d'imageries ont mis en évidence des modifications dans l'organisation de la substance blanche et de la myélinisation dans les TSA. Une altération des faisceaux externe, de projections frontales et temporales thalamique (impliqué dans la voie limbique) correspond à des symptômes sociaux. Bien que les TSA soient très différents des autres pathologies psychiatriques, cette étude permet d'imputer la présence de certains comportements sociaux (comme le repli sur soi, l'apathie ...) à des malformations du SNC dû dans la plupart des cas à la consommation de substances psychogènes ou de médicaments tératogènes durant la grossesse. [14]

1.2.2. Consommation de substances

Outre le cannabis, d'autres substances comme la nicotine, l'alcool ou la cocaïne sont à l'origine d'une libération massive de dopamine au niveau des fentes synaptiques de la voie mésolimbique. Cette hyperactivité dopaminergique contribue au processus d'addiction et serait responsable des symptômes positifs (délires, hallucinations...). [5]

Lors d'une étude, il a été démontré une corrélation entre la consommation de cannabis et le développement d'un « syndrome schizophrénique ». Ce lien s'établit en comparant les modes de consommation de ces substances avec la survenue des troubles psychotiques. Ainsi, les hommes consomment plus de cannabis, et ce, de façon plus régulière que les femmes (*figure* 2). Parallèlement, la schizophrénie à tendance à se développer plus précocement chez les hommes (*figure 3*).

De surcroit, la période pendant laquelle la consommation de cannabis est la plus forte représente également la période où les diagnostics des syndromes schizophréniques sont les plus fréquents (figure 3 et 4). [15]

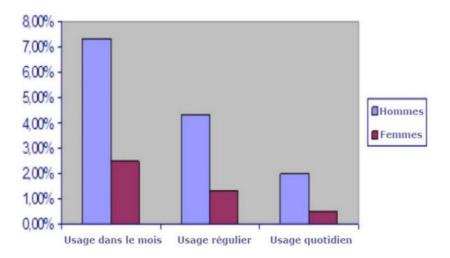


Figure 2 : Consommation de cannabis selon le sexe. [15]

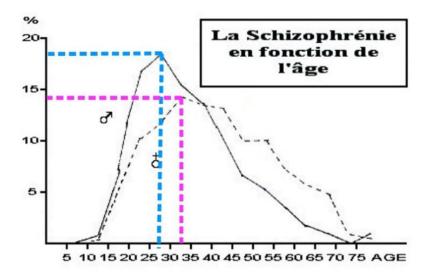


Figure 3 : Apparition de la schizophrénie en fonction de l'âge. [15]

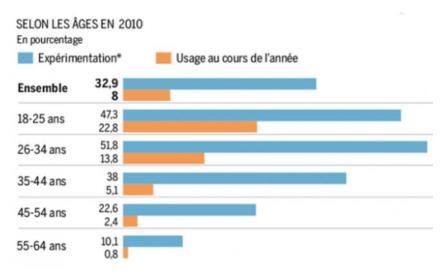


Figure 4 : Consommation de cannabis en fonction de l'âge. [15]

Ainsi, que ce soit la consommation de substances psychogènes, le milieu de vie (urbain ou rural) ou les malformations du SNC, les facteurs environnementaux jouent vraisemblablement un rôle important dans l'essor des pathologies psychiatriques.

1.3. Facteurs génétiques

De nombreux gènes seraient impliqués dans le développement des troubles psychiatriques mais très peu sont connus et ont démontrés leur implication dans le développement des pathologies psychiatriques.

Une étude pangénomique menée en 2016 a permis de déterminer une série de gènes très probablement associés à la maladie mettant en évidence la part importante de la génétique dans le développement des troubles psychiatriques. Dans cette étude, une base de 56 gènes possédant une forte corrélation avec la schizophrénie a été choisie comme référence afin de mettre en évidence l'importance de la génétique. Cette base de gènes a été établie préalablement en étudiant les mutations génétiques les plus fréquemment retrouvées chez des patients schizophréniques. [16] [17] [18] [19]

Un ensemble de plus de 15 000 gènes-candidats a alors été comparé à cette base de données génétique. Parmi les gènes testés, 643 gènes-candidats se démarquent dont 132 sont associés à un haut risque de schizophrénie. Ainsi par rapprochement des séquences génétiques à partir de la base de données, 643 nouveaux gènes ont démontré un lien avec le développement de troubles psychotiques. [20]

D'autres études ont montrés l'existence d'un gène commun à cinq pathologies psychiatriques : la schizophrénie, les troubles bipolaires, les troubles de l'attention, la dépression et les TSA. Ce gène code pour une protéine, la SNAP25 (Synaptosomal-associated protein de 25 kDa). Une variation de ce gène serait à l'origine d'une modification dans le contrôle des émotions en jouant notamment sur la libération des neurotransmetteurs. [21] [22] [23]

L'apparition des troubles psychotiques impliquerait donc une composante génétique. Bien que la présence de ce facteur génétique ne suffise pas au développement des troubles psychiatriques, il représente un facteur de risque prédisposant le sujet.

Au terme de cette première partie, je peux affirmer que la survenue de ces troubles mentaux est multifactorielle. Ainsi, bien que la dopamine joue un rôle central dans ces pathologies, l'origine de ce dérèglement peut être lié à une mutation génétique ou à des conduites à risque durant l'enfance.

II. Les neuroleptiques et traitements associés

1. Généralités

La famille des neuroleptiques est représentée par plus d'une trentaine de molécules dont une vingtaine est actuellement commercialisées en France. Elle est scindée en deux classes chimiques, les « typiques » (ou neuroleptiques de première génération/NLPG) et les « atypiques » (ou NLSG). [24]

La classification typique/atypique est établie selon le rapport d'occupation des récepteurs à la sérotonine (5-HT₂) sur celui des récepteurs à la dopamine (D₂). La distinction se fait sur la constatation que les neuroleptiques « typiques » ont un rapport inférieur à un du fait de leur fixation presque exclusive sur les récepteurs D₂ alors que les « atypiques » ont un rapport supérieur à un car ils se fixent préférentiellement sur les récepteurs 5-HT₂ (par exemple : la rispéridone possède un rapport de 25).

C'est cet antagonisme sur les récepteurs sérotoninergiques qui serait à l'origine d'une meilleure tolérance et d'une action renforcée sur les troubles déficitaires pour les neuroleptiques « atypiques ». [1]

Cependant, certains neuroleptiques font office d'exceptions, il est donc difficile de classer avec certitude l'ensemble des antipsychotiques parmi l'une de ces deux classes. En effet, certains sont apparentés parmi les « atypiques » alors qu'ils ne répondent pas aux critères d'inclusions (exemple de l'amisulpride qui n'agit que sur les récepteurs dopaminergiques D₂ et D₃) et inversement certains médicaments agissent comme antagoniste des récepteurs 5-HT₂ sans être considéré comme « atypique » (par exemple la chlorpromazine).

Cette partie, dédiée aux neuroleptiques, traitera le mode d'action de ces médicaments, les principaux effets secondaires (à l'exception des effets cardiaques détaillés en dernière partie) et j'établirai une comparaison des classes d'antipsychotiques portant sur quelques effets secondaires et l'amélioration de la qualité de vie.

2. Mécanisme d'action des neuroleptiques

Le mécanisme d'action des neuroleptiques est mal connu. Ces médicaments agissent sur de nombreux récepteurs (sérotoninergique, histaminergique ...) mais l'action principale reste liée au blocage des récepteurs dopaminergique (*figure 5*).

Plus précisément, le blocage des récepteurs D₂ de la dopamine expliquerait en majeure partie leur action. Cet antagonisme représente le facteur commun entre les neuroleptiques quel que soit leur génération. Ces médicaments agiraient donc en bloquant les récepteurs pré et post-synaptique (D₂) et pré-synaptique D₃. Un blocage des récepteurs D₁, D₄, D₅ est également observé bien qu'il ne semble pas nécessaire à l'action antipsychotique. [3]

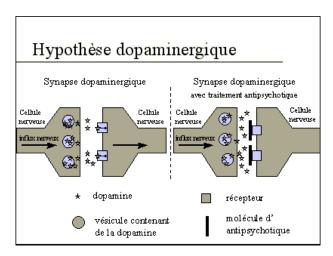


Figure 5: Mode d'action des neuroleptiques sur la transmission dopaminergique.[15]

Comme décrit précédemment, l'action des NLPG repose essentiellement sur l'antagonisme dopaminergique et permet de cibler les troubles psychiatriques à prédominance de signes productifs et limiter l'hyperactivité dopaminergique. A contrario, les troubles déficitaires de ces pathologies sont traités majoritairement via les NLSG grâce à l'antagonisme sérotoninergique associé.

L'antagonisme dopaminergique sur les voies mésolimbique et mésocorticale entraîne l'action antipsychotique recherchée. L'antagonisme sur les autres voies dopaminergiques semble être à l'origine de leurs nombreux effets secondaires.

La principale distinction entre les NLPG et les NLSG est la plus grande spécificité d'action de la seconde génération vis-à-vis des NLPG. En effet, les NLPG agissent comme antagoniste des récepteurs dopaminergique, histaminergique, muscarinique, mais également en bloquant les récepteurs alpha-adrénergiques (annexe 1). Ces antagonismes sont notamment à l'origine d'hypotensions orthostatiques, de tachycardies réflexes (alpha-adrénergique), d'un syndrome pseudo-parkinsonien, de troubles hormonaux (dopaminergique).

Les NLSG quant à eux, bloquent plus spécifiquement deux familles de récepteurs (dopaminergique et sérotoninergique) et devraient présenter selon toute vraisemblance moins d'effets secondaires. Certains effets sont significativement moins présents, mais d'autres ont fait leur apparition (prise de poids, leucopénie...). [6]

La clozapine fait office d'exception, car bien qu'appartenant à la seconde génération, elle agit de façon plus ou moins similaire aux NLPG en bloquant les mêmes récepteurs, mais également les récepteurs à la sérotonine. Cette similitude lui confère les effets secondaires des deux familles d'antipsychotiques. [25]

Les différents profils des grandes familles de neuroleptiques sont résumés dans le tableau 2. Ce tableau regroupant les différentes familles d'antipsychotiques, leur action sur les signes productifs et/ou déficitaire a été réalisé en faisant un croisement de données entre le dictionnaire Vidal[®] [26] et le Guide pratique des médicaments Dorosz[®] . [27]

Tableau 2 : Classification pharmacologique des neuroleptiques. [26] [27]

Famille	Médicament	Effet anti- productif	Effet anti- déficitaire	Effet polyvalent	Génération	Elimination
		productii	uciicitaire	poryvaicht		
Phénotiazines	Chlorpromazine			++	1 ^{ère}	Urinaire
	Levomépromazine	++			1 ^{ère}	Urinaire /
						Fécale
	Cyamémazine	++			1 ère	Urinaire
	Propériciazine	++			1 ^{ère}	
	Pipotiazine	++			1 ère	Fécale
Butyrophénones	Halopéridol			++	1 ère	Urinaire /
						Fécale
	Pipampérone	++			1 ère	Urinaire /
						Fécale
Thioxanthènes	Flupantixol	++			1 ^{ère}	Fécale
	Zuclopenthixol	++		+/-	1 ^{ère}	Fécale
Pimozide	Pimozide			++	1 ^{ère}	Fécale
Benzamide substitués	Sulpiride	++			2 ^{ème}	Urinaire
	Amisulpride	++	++		2 ^{ème}	Urinaire
		(à forte	(à faible			
		dose)	dose)			
	Tiapride	++			2 ^{ème}	Urinaire
Benzisoxazoles	Risperidone	++			2 ^{ème}	Urinaire
Dérivés de la	Aripiprazole		++		2 ^{ème}	Urinaire /
quinolinone						Fécale
Dibenzo-oxazépines	Loxapine	+/-		++	2 ^{ème}	Urinaire
Dibenzodiazépines	Quetiapine			++	2 ^{ème}	Urinaire /
						Fécale
	Clozapine			++	2 ^{ème}	Urinaire /
						Fécale
	Olanzapine			++	2 ^{ème}	Urinaire

++ = Action prédominante / +/- = Action secondaire

3. Effets secondaires généraux

Les effets secondaires sont dus à la pluralité d'actions des neuroleptiques. Comme décrit dans la partie précédente, les neuroleptiques bloquent les récepteurs nécessaires à leur action pharmacologique, mais également les récepteurs à l'origine de ces effets secondaires comme ceux à l'histamine, les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine et également les récepteurs alpha-adrénergiques. [1]

Dans cette partie, je traiterai des principaux effets secondaires référencés suite à la prise de neuroleptiques, à l'exception des effets cardiaques qui seront détaillés dans la troisième partie de la thèse.

3.1. Effets anticholinergiques

L'action anticholinergique de certains neuroleptiques entraîne l'apparition de perturbations liées à l'action anti-muscarinique (bouche sèche, constipation, rétention urinaire, tachycardie ...). Les neuroleptiques possédant des effets anticholinergiques sont à l'origine d'une sédation plus importante, mais en contrepartie sont moins responsables d'effets extrapyramidaux. [1]

3.2. <u>Troubles métaboliques</u>

Une prise de poids est observée avec l'ensemble des médicaments antipsychotiques (NLPG/NLSG) (*figure 6*). Elle peut être due à une sédentarité accrue (sédation, perte d'autonomie ...), une augmentation des apports (lié aux effets anticholinergiques) voire une baisse du métabolisme de base.

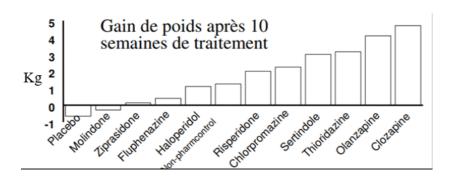


Figure 6 : Classification des neuroleptiques en fonction de la prise de poids après dix semaines de traitement. [6]

La prise de poids induite lors de la prise de neuroleptiques et plus particulièrement par l'olanzapine et la clozapine entraîne une résistance des tissus périphériques à l'insuline. Cette résistance constitue la porte d'entrée de pathologies telles que le diabète. Des dyslipidémies (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie) sont retrouvées avec tous les NLSG, mais la clozapine et l'olanzapine sont parmi les principaux psychotropes responsable de leurs survenus. De ce fait, ils constituent des facteurs de risques des maladies cardiovasculaires. Certains neuroleptiques présentent des risques moindres dans le développement du diabète et des dyslipidémies (halopéridol), alors que d'autres n'entraînent tout simplement pas de prise de poids (loxapine/aripiprazole). Ces neuroleptiques sont donc à privilégier chez les patients à risque.

3.3. Symptômes extrapyramidaux

Ces symptômes apparaissent suite à l'action des neuroleptiques (principalement la rispéridone) sur la voie nigrostriée de la dopamine. Les NLSG sont moins susceptible de donner ce type de symptômes avec une incidence approximative de 3,9 % contre 5,5 % pour les NLPG. Deux effets différents sont distingués au sein de ces symptômes : le syndrome pseudo-parkinsonien et les dyskinésies tardives.

3.3.1. Le syndrome pseudo-parkinsonien

Le syndrome pseudo-parkinsonien est dû au blocage des récepteurs D₂ (figure 7). Ce blocage entraîne au niveau de la voie nigrostriée une diminution de la transmission dopaminergique. Dans la maladie de Parkinson, l'hypoactivité de cette voie est à l'origine de la triade parkinsonienne (lenteur lors de l'initiation du mouvement, tremblements de repos, rigidité). Le traitement par antipsychotique reproduit artificiellement les mêmes symptômes lorsqu'il est observé un taux d'occupation des récepteurs D₂ striataux supérieur à 80 %. Ces signes sont réversibles à l'arrêt du traitement.

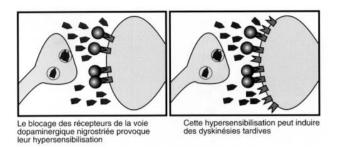


Figure 7 : Blocage des récepteurs dopaminergiques par des neuroleptiques (à gauche) et le phénomène d'hypersensibilisation (à droite). [15]

3.3.2. Les dyskinésies

Les dyskinésies apparaissent après un traitement au long cours et/ou avec de fortes doses d'antipsychotiques. Elles entraînent majoritairement des mouvements involontaires de la face et du cou. Ces dyskinésies sont dues à l'hypersensibilisation des récepteurs libre à la dopamine en réponse au blocage des autres récepteurs dopaminergiques. Ces effets peuvent être permanents et irréversibles.

3.4. Abaissement du seuil épileptogène

La grande majorité des médicaments antipsychotiques sont capables d'abaisser le seuil épileptogène du fait de l'interaction avec le GABA. Dans le traitement de l'épilepsie, des analogues de cette molécule sont utilisés pour renforcer l'inhibition et ainsi éviter la survenue de crises convulsives. Avec l'usage des neuroleptiques, la transmission de GABA est affaiblie entraînant l'abaissement du seuil épileptogène. La clozapine et l'olanzapine sont les molécules antipsychotiques les plus susceptibles d'abaisser ce seuil. [1]

3.5. Syndrome malin des neuroleptiques

C'est un effet secondaire rare (1 %) mais grave pouvant entraîner la mort (15-20 % de mortalité). Ce syndrome est dû à la diminution de l'activité dopaminergique liée soit à l'augmentation des doses des neuroleptiques (augmentation du blocage) soit à la diminution brutale d'un traitement par agoniste dopaminergique ou encore à une baisse de l'activité des récepteurs D₂ en rapport avec une mutation génétique.

Son apparition est brutale, généralement dans les premiers jours du traitement (24-72 heures) et peut durer jusqu'à une dizaine de jours. Les principaux signes devant faire penser à ce syndrome sont une hyperthermie (>40°C), une rigidité, une augmentation des créatines phosphokinases (CPK = marqueur d'atteinte musculaire).

Cependant d'autres signes sont fréquemment retrouvés associés à ce syndrome comme une tachycardie, des sueurs, une pâleur (...). Le syndrome malin des neuroleptiques est à suspecter devant tout patient sous antipsychotiques présentant une fièvre inexpliquée. Dès la suspicion de ce syndrome, le médicament incriminé (souvent les butyrophénones ou les phénothiazines) doit être arrêté et un traitement symptomatique doit être mis en place comprenant la réhydratation, l'abaissement de la température corporelle et l'administration de myorelaxants et d'agonistes dopaminergiques.

3.6. Autres effets secondaires

D'autres effets secondaires bien connus, mais moins préoccupants que ceux cités précédemment sont également répertoriés. Parmi eux, sont présents l'agranulocytose, la sialorrhée, la sédation, des troubles de la prolactine et l'ostéoporose.

3.6.1. La sédation

La sédation est un effet secondaire retrouvé de manière générale quel que soit la famille utilisée. Bien qu'elle soit très fréquente chez les personnes traitées par neuroleptiques, il n'existe pas de traitement. Les recommandations actuelles sont de privilégier une prise le soir, une diminution de la posologie voire un changement de thérapeutique.

3.6.2. Les neutropénies et agranulocytoses

Une neutropénie se caractérise par un taux de globules blancs (GB) inférieur à 3500/mm3 et un taux de polynucléaire neutrophiles (PNN) inférieur à 2000 neutrophiles par microlitres (μ L) de sang. Dans sa forme grave, elle aboutit à une agranulocytose (taux de neutrophiles inférieur à 500/ μ L de sang). Les neutropénies et agranulocytoses sont le plus souvent associés à la prise de clozapine avec respectivement 3 % et 1 % des patients traités par clozapine.

La chute du nombre de GB et de PNN est à l'origine d'un risque infectieux augmenté pouvant évoluer jusqu'à une septicémie potentiellement mortelle. C'est pour cela qu'il est demandé aux patients de faire preuve d'une grande vigilance à l'égard de tout épisode pseudo-grippal et des éventuelles infections. De plus, une numération de la formule sanguine (NFS) de contrôle doit être effectuée pour toute suspicion d'un risque infectieux.

Depuis l'instauration de la surveillance faisant suite à la recrudescence des cas de leucopénies et d'agranulocytoses durant les premières semaines de traitement, le nombre d'agranulocytoses ainsi que la mortalité ont considérablement diminués.

La conduite à tenir en cas de neutropénie dépend de l'ampleur de la chute du taux de GB et de PNN. Pour des valeurs normales, le traitement est poursuivi. Cependant, dès que le taux de GB et de PNN baisse respectivement en dessous de 3500/mm³ et 2000/mm³, une NFS doit être réalisée deux fois par semaine jusqu'à normalisation sans adaptation de posologie simultanément aux injections de facteurs stimulants de la lignée blanche.

Cette surveillance passe notamment par une restriction de prescription aux spécialistes en psychiatrie, neurologie ou gériatrie et l'initiation d'un tel traitement s'effectue en milieu hospitalier. Cette surveillance repose également sur la réalisation d'une NFS au début du traitement et d'un suivi hebdomadaire durant les 18 premières semaines puis toutes les quatre semaines. Cette surveillance est poursuivie tout au long du traitement et jusqu'à quatre semaines après son arrêt, de plus le médecin doit inscrire sur l'ordonnance la date ainsi que la conformité de la NFS aux valeurs usuelles.

Pour les cas les plus graves, lorsque les taux de GB et de PNN baissent respectivement en dessous de 3000/mm³ et de1500/mm³ le traitement par clozapine doit être interrompu immédiatement avec une surveillance hématologique quotidienne jusqu'à normalisation. [26]

Pour ces effets secondaires, la meilleure stratégie est donc la prévention. Les traitements proposés repose soit sur l'administration de facteurs stimulant de la lignée blanche soit sur l'arrêt de la clozapine avec une interdiction de réexposer le patient à la molécule.

3.6.3. La sialorrhée

Cet effet secondaire correspond à une production excessive de salive et bien qu'il ne mette pas le pronostic vital en danger, il entraîne un inconfort pour les patients. Il est principalement répertorié avec la clozapine, mais peut se développer avec d'autres molécules. Son apparition serait entre autres due à une stimulation des récepteurs muscariniques et adrénergiques des glandes salivaires par les neuroleptiques.

3.6.4. Les troubles de la prolactine, de la fonction sexuelle et de la densité minérale osseuse (DMO)

Les troubles de la sécrétion de la prolactine sont fréquents lors de la prise de neuroleptiques et engendrent divers effets secondaires comme une gynécomastie, une lactation inappropriée, une diminution de la libido (...). Certains médicaments antipsychotiques sont plus susceptibles de déclencher ce type d'effets notamment les NLPG.

A long terme, les médicaments entraînant une hyperprolactinémie peuvent engendrer des diminutions de la DMO voire des ostéoporoses. Ainsi, lors de la prise de médicaments à risque, un suivi de la DMO est préconisé.

Le traitement de l'hyperprolactinémie repose sur une diminution des doses voire un changement de molécule. Une alternative repose sur l'usage d'agoniste dopaminergique tel que la bromocriptine. Cependant, cette molécule entraîne un risque d'aggravation des troubles psychotiques. [28]

Les principales recommandations en matière d'effets secondaires et gestion des antipsychotiques sont les suivantes : [28]

- réduire les doses (dans le cas où l'effet secondaire est supposé dose-dépendant), en recherchant la dose optimale ;
- changer de molécule en privilégiant une molécule n'ayant pas le même profil et donc pas les mêmes effets secondaires ;
- avoir recourt à une action non pharmacologique ;
- traiter les symptômes par un autre médicament.

4. NLPG versus NLSG

Les NLSG apparus lors des années 1990 ne cessent de progresser depuis leur développement et représentent une part de plus en plus importante dans la prise en charge des maladies psychiatriques. Cette évolution au niveau des prescriptions peut s'expliquer par leur meilleure tolérance. Cependant, il semblerait que certains effets secondaires soient autant présents chez les NLPG que chez ceux de seconde génération.

Cette partie a pour finalité de mettre en évidence les avantages et/ou inconvénients des NLSG vis-à-vis des NLPG. Pour cela, j'ai recueilli les informations de diverses méta-analyses afin de comparer les effets secondaires, la tolérance, la qualité de vie et l'efficacité de ces médicaments.

4.1. Comparaison de l'efficacité

Toutes les molécules présente dans cette comparaison ont démontré leur supériorité comparativement à un placebo.

L'efficacité versus un placebo étant établie, il est intéressant de déterminer les bénéfices attendus pour le patient. A cette fin, plusieurs critères sont étudiés, l'efficacité globale, l'amélioration des signes productifs et déficitaires, de la qualité de vie (efficacité à court et long terme/moins d'effets secondaires) ainsi que la diminution du risque de rechute (*tableau 3*). La comparaison se fait par rapport à l'halopéridol, mais également avec des NLPG de plus faible potentiel (chlorpromazine, flupenthixol ...).

Tableau 3 : Comparaison de l'efficacité des NLSG versus NLPG.

Diminution Amélioration Amélior

		Efficacité globale	Diminution du risque de rechute	Amélioration des signes productifs	Amélioration des signes déficitaires	Amélioration de la qualité de vie
NLSG	Amisulpride	+++	+/-	+++	+++	+++
	Aripiprazole	+/-	+/-	+/-	+++	+/-
	Clozapine	+++	+/-	+++	+++	+++
	Olanzapine	+++	+++	+++	+++	+++
	Quétiapine	-	+/-	-	+/-	-
	Rispéridone	+	+++	+	+	+/-

+++ = amélioration / 0 = pas d'information / +/- = pas d'amélioration / - = moins efficace

De cette comparaison ressort une plus grande efficacité des NLSG sur l'ensemble des symptômes notamment au niveau de la qualité de vie (notamment pour l'olanzapine, la clozapine et l'amisulpride). Conjointement, l'olanzapine et la rispéridone sont les molécules qui présentent le plus faible risque de rechute. [29]

Cette partie a permis de mettre au jour la nette progression du taux de prescription des NLSG en majeure partie, car ils sont mieux tolérés. Cependant, de nombreux effets secondaires restent imputables aux deux familles de neuroleptiques et dans certains cas les NLSG sont vecteurs de troubles majeurs (leucopénie ...). Parmi ces molécules, quatre médicaments se démarquent des autres par leur efficacité, la clozapine, l'olanzapine, l'amisulpride et la rispéridone.

4.2. Comparaison des effets secondaires

Comme décris ci-dessus, les neuroleptiques sont vecteurs de nombreux effets secondaires. Certains d'entre eux apparaissent à la même fréquence quelle que soit la classe de neuroleptique choisie.

D'autres effets étaient méconnus lors de la mise sur le marché des médicaments font leur apparition au cours de la période post commercialisation. C'est notamment le cas des troubles métaboliques (prise de poids, diabète et déséquilibre lipidique).

Au cours des études, il a été démontré que cet effet secondaire était dû à l'utilisation de NLSG. Il existe néanmoins des disparités au sein de cette famille, ainsi l'aripiprazole et l'amisulpride n'induise que faiblement ces troubles métaboliques quand la clozapine et l'olanzapine ont un fort potentiel inducteur. [30]

Le schéma ci-après représente le gain de poids observé chez des patients traités par clozapine. Un effet de seuil est remarqué lors du traitement et ce seuil est respectivement atteint entre 4 et 9 mois pour l'olanzapine et 42 et 46 mois pour la clozapine (*figure 8*). [31] [32]

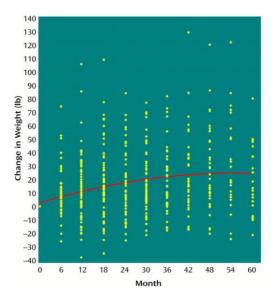


Figure 8 : Représentation du gain de poids chez un patient traité par clozapine. [31]

Une liste d'effets secondaires considérés comme grave (*tableau 4*) a été conçue afin d'établir l'implication des neuroleptiques dans leur apparition. L'halopéridol est utilisé comme référence dans cette étude. [33]

Tableau 4 : Survenus des effets secondaires les plus fréquents selon la classe de neuroleptique. [33]

		Troubles métaboliques	Syndrome malin des neuroleptiques	Allongement de l'intervalle QT	Leucopénie	Tentative de suicide	Troubles extrapyramidaux
NLPG	Halopéridol	0	+++	+	0	+	+++
	Amisulpiride	+/-	+	+	0	+	+/-
NLSG	Aripiprazole	+/-	+++	+	+	+	+/-
	Clozapine	+++	0	0	+++	0	0
NESG	Olanzapine	+++	+	+	+	+++	+/-
	Quétiapine	+	+++	+	+++	+	+/-
	Rispéridone	+	+++	+++	+++	+++	+/-

+++ = action forte / +/- = action modérée / + = action légère / +/- = action similaire / 0 = pas de données.

Ainsi, parmi les effets secondaires communs à l'ensemble des antipsychotiques sont présent, le syndrome malin des neuroleptiques et l'allongement de l'intervalle QT. Cependant, certains neuroleptiques sont impliqués de manières plus importante dans le développement de ces symptômes respectivement l'aripiprazole, l'halopéridol, la quétiapine et la rispéridone pour le syndrome malin *(annexe 2)* et la rispéridone pour l'allongement de l'intervalle QT *(annexe 3)*.

Les leucopénies sont plus fréquentes lors d'un traitement par clozapine que lors de tout autre traitement antipsychotique. La clozapine n'est cependant pas le seul neuroleptique concerné. En effet la quétiapine et la rispéridone sont également à risque de leucopénie (annexe 4) (annexe 5). L'halopéridol représente la molécule la plus incriminée dans les troubles extrapyramidaux. Comparativement, les NLSG semblent peu à risque de développer ce type de troubles (tableau 4). [33]

5. Les neuroleptiques en ville et en établissement spécialisé

Pour pouvoir comparer les différents modes de prescription observés en ville et en milieu hospitalier, j'ai collecté des données dans différentes officines de villes et dans un établissement hospitalier spécialisé en psychiatrie sur l'année 2018 – 2019 auxquels j'ai fourni une liste des neuroleptiques afin de connaître le nombre de patients sous traitement ainsi que le nombre de neuroleptiques par ordonnance. A partir de cette liste, j'ai personnellement collecté les traitements associés aux médicaments antipsychotiques pour déterminer les traitements les plus fréquemment associés et déceler les interactions.

Mes recherches sont basées uniquement sur des patients de plus de 18 ans et traités par antipsychotiques. Près de 500 patients sont ainsi répertoriés dont 130 en milieu hospitalier. Je ne me suis intéressé qu'aux neuroleptiques commercialisés en France à la fois sous leur nom princeps et leur dénomination commune internationale (DCI) afin de n'exclure aucun médicament. Toutes les formes pharmaceutiques ont également été recensées.

Une fois cette étape de collecte effectuée, j'ai transcrit dans un tableur les données afin de déterminer quels neuroleptiques sont les plus prescrits en ville et à l'hôpital, le nombre de neuroleptiques sur une ordonnance et les traitements et pathologies associés. Je me suis bien sûr intéressé aux traitements associés présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT me permettant ainsi de détailler ces traitements et leurs impact sur l'intervalle QT.

Afin de confronter les données que j'ai recueilli, j'ai analysé divers articles sur l'évolution des prescriptions des neuroleptiques au cours du temps.

5.1. La prescription des neuroleptiques en ville versus en établissement spécialisé

En France, la consommation d'antipsychotiques est en légère progression depuis plusieurs années. Mais cette croissance est marquée par une progression des prescriptions de NLSG au détriment des NLPG. Pour confirmer les tendances décrites ci-dessus, je m'appuie sur des articles recensant les prescriptions de neuroleptiques en ville et à l'hôpital en France ainsi que sur les données recueillies auprès des établissements de santé. [34]

En Europe, la prescription de neuroleptiques à tendance à croître en fonction de l'âge (*figure* 9). En effet, la population âgée de plus de 65 ans voit son taux de prescription augmenter de façon exponentielle alors que cette même population présente le risque le plus élevé en lien avec la polymédication dont elle fait l'objet. [35]

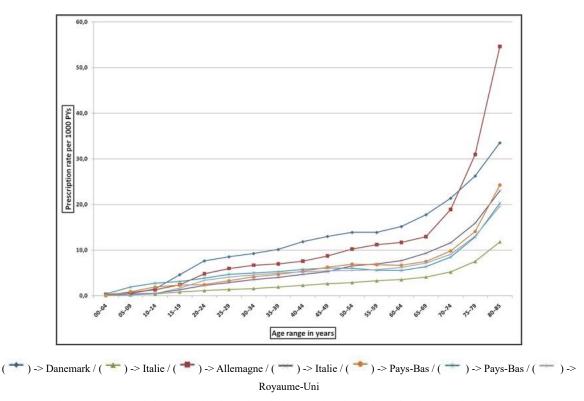


Figure 9 : Evolution de la prescription des antipsychotiques en fonction de l'âge dans la population européenne (Pays-Bas, Allemagne, Italie, Danemark, Royaume-Uni) [35]

5.1.1. La prescription des neuroleptiques en ville

Une étude nationale référence les traitements antipsychotiques remboursés par la sécurité sociale française au cours de l'année 2010 avec une population de 11 729 patients. Au sein de cette étude, les NLSG représentent la classe d'antipsychotique la plus prescrite, mais certaines molécules appartenant à la première génération restent toujours très prescrites. Dans ce contexte, la cyamémazine ressort comme la molécule la plus prescrite par les médecins suivie par la rispéridone, l'olanzapine et l'halopéridol.

Les cinq classes les plus prescrites en 2010 sont les suivantes : [34]

- phénothiazines;
- benzamide substitués;
- benzisoxazoles;
- dibenzodiazépines;
- butyrophénones.

D'après les données récoltées sur l'année 2018, les NLSG représentent une majeure partie des ordonnances établies avec plus de 60 % des médicaments prescrits. Ils représentent une part beaucoup plus importante que les NLPG (20 %) ou que les normothymiques (16 %).

Les molécules les plus prescrites en villes au cours de l'année 2018 – 2019 sont respectivement dans cet ordre, la rispéridone, l'aripiprazole, la loxapine, l'olanzapine, l'halopéridol et la cyamémazine. Les changements dans le mode de prescription sont donc confirmés par l'étude menée sur l'année 2018 avec un recul toujours plus prononcé des prescriptions des NLPG au profit de la seconde génération (figure 10).

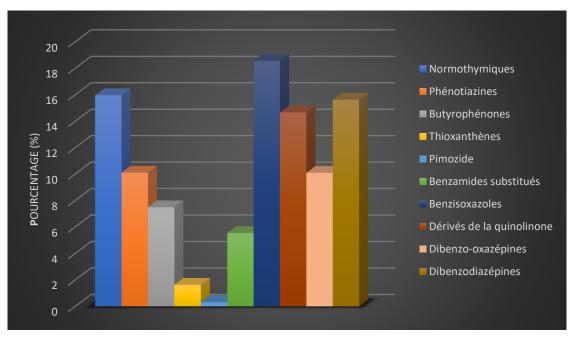


Figure 10 : Répartition des prescriptions de neuroleptiques selon leur classe (ville 2018).

5.1.2. La prescription des neuroleptiques à l'hôpital

Il existe peu d'études sur les habitudes de prescription des neuroleptiques à l'hôpital en France. Cependant, une partie de la réponse est apportée par deux études l'une regroupant sept centres hospitaliers et incluant plus de 1400 patients et la seconde regroupant 1700 patients suivis par 100 psychiatres français.

Contrairement à la tendance observée en ville, il existe à l'hôpital une certaine homogénéité entre les deux familles de neuroleptiques. Au sein des NLSG, quatre molécules se distinguent par leur plus gros volume de prescription. Il s'agit de la rispéridone, l'olanzapine, l'amisulpride et de la clozapine. [36] [37]

Ce phénomène est vérifié par les données collectées par mes soins. En effet, lors de l'établissement du classement des neuroleptiques selon leur fréquence de prescription, les phénotiazines ressortent très clairement comme famille la plus prescrite (figure 11).

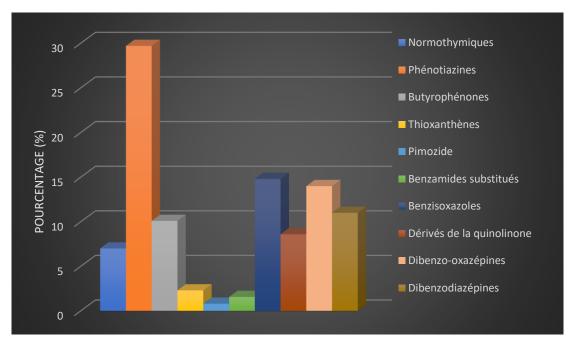


Figure 11 : Repartition des prescriptions de neuroleptiques selon leur famille (Hôpital 2018).

5.2. Pathologies associées

Certains états pathologiques et physiologiques interagissent avec la prise de neuroleptiques, c'est le cas de la plupart des maladies neurodégénératives (Parkinson, sclérose en plaque évolutive...), le glaucome à angle fermé, l'hypertrophie de prostate, mais également de la grossesse. La présence de ces états pathologiques nécessite des précautions particulières comme l'usage de molécules ne présentant pas d'activité anticholinergique chez des patients atteint de trouble prostatique et de glaucome. [38]

Les personnes âgées (65 ans et plus) regroupent plusieurs pathologies citées précédemment et par conséquent ont de nombreux médicaments pour les traiter. Que ce soit en ville ou dans le milieu hospitalier, la forte prescription des neuroleptiques dans cette population représente un risque à ne pas négliger dans leur prise en charge.

A l'aide des ordonnances recueillies, j'ai pu établir un certain nombre de pathologies présentent de manière récurrente chez les patients traités par antipsychotiques. Pour se faire, j'ai collecté les traitements adjuvants aux neuroleptiques présents sur les ordonnances des médecins généralistes et/ou des spécialistes. J'ai pu en extraire 10 états pathologiques retrouvés fréquemment chez ces patients (*figure 12*):

- l'anxiété chronique ;
- la dépression;
- la constipation chronique;
- le diabète;
- l'asthme et la Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO);
- les facteurs de risques cardiovasculaires (hypertension artérielle, troubles du rythme...)
 ;
- le cholestérol;
- l'hypertrophie bénigne de la prostate ;
- les autres maladies neurologiques (parkinson, Alzheimer...);
- le glaucome.

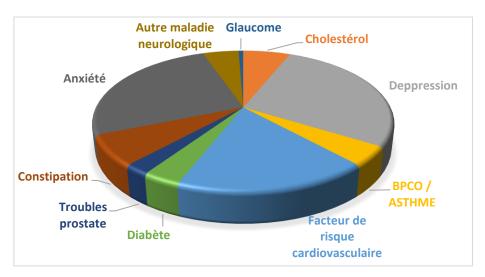


Figure 12 : Etats pathologiques retrouvés chez les patients sous neuroleptiques (ville).

Dans plus de 50 % des cas des pathologies mentales sont associées (dépression, anxiété, Alzheimer, Parkinson...), ainsi que des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, troubles du rythme, cholestérol ...) dans environ 25 % des cas. Ce même schéma est approximativement retrouvé dans les pathologies associées à l'hôpital.

Le phénomène le plus intéressant parmi ces résultats est la présence de facteurs de risques cardiovasculaire. Au vu du potentiel torsadogène de certains neuroleptiques, cette population à risque ne doit pas être négligée.

III. Les comorbidités cardiaques

Cette partie est dédiée à la mise en évidence des risques cardiaques encourus lors de la prise de neuroleptiques. Je présenterai les risques cardiaques et leurs traitements ainsi que les interactions à risque afin de conclure sur une comparaison du potentiel cardiogénique des neuroleptiques.

1. L'espace QT et les torsades de pointe

1.1. <u>L'électrocardiogramme</u> (ECG)

Pour bien comprendre ce qu'est l'espace QT, il faut s'intéresser au tracé d'un ECG (figure 13). Il s'agit d'une représentation de l'activité électrique du cœur. Il doit être constant et régulier, avec une onde P avant chaque onde QRS et une onde T marquant la fin d'un cycle cardiaque. Chacune de ces ondes et de leurs intervalles représente une étape de l'automatisme cardiaque : [39]

- onde P : dépolarisation des oreillettes ;
- intervalle PR: temps de transmission de l'influx entre les oreillettes et les ventricules;
- onde QRS : dépolarisation des ventricules + Repolarisation des oreillettes ;
- intervalle ST : temps entre le début de dépolarisation et le début de l'onde T ;
- onde T : repolarisation des ventricules.

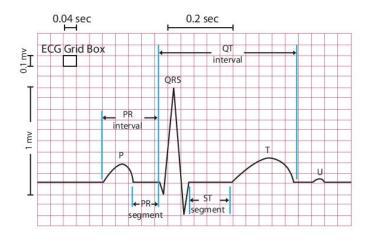


Figure 13: Représentation schématique d'un tracé ECG normal. [40]

L'espace QT représente donc le temps nécessaire à la dépolarisation et à la repolarisation des ventricules. Un intervalle « normal » correspond à une durée inférieure à 460 millisecondes (ms). Cette durée peut augmenter lorsque la fréquence cardiaque diminue. Il a été rapporté, que le risque de torsades de pointe (TDP) augmente de 5 à 7 % lorsque l'intervalle QT s'allonge de 10 ms.

Certains facteurs prédisposent les patients au risque d'un allongement de l'intervalle QT. Parmi eux, se retrouve le syndrome du QT long congénital, l'hypokaliémie, la bradycardie (inférieure à 55 battements par minute), une infection virale (hépatite C « HCV »), le sexe féminin, l'âge ainsi que l'administration de médicaments (comme les neuroleptiques, la dompéridone, l'amiodarone...) (...). [41]

Physiologiquement les ions potassium (K⁺), calcium (Ca²⁺) et sodium (Na⁺) jouent un rôle prépondérant dans le fonctionnement cardiaque. La dépolarisation se produit en présence d'un courant électrique permettant l'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendant entraînant une accumulation de cations à l'intérieur des cellules du myocarde modifiant la polarité de la cellule et permettant par la suite l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendant. Ce changement de polarité est propice à une fuite des ions potassium (via les canaux potassiques) vers l'extérieur de la cellule permettant de repolariser les cellules cardiaques. Lors du retour au potentiel de repos, les ions potassium rentrent dans la cellule en échange d'ions sodium grâce à la pompe Na⁺/K⁺ ATPase. C'est lors de la repolarisation que le blocage par les neuroleptiques intervient puisqu'ils bloquent les canaux potassiques cardiaques empêchant la fuite de potassium vers l'extérieur de la cellule et donc la repolarisation de la cellule cardiaque.

La véritable distinction entre les molécules antipsychotiques se trouve au niveau de la puissance d'inhibition. En effet, certaines molécules auront besoin d'une concentration plus ou moins importante pour bloquer 50 % des canaux potassiques (CI₅₀). Cette CI₅₀ permet de comparer les concentrations nécessaires pour engendrer un effet identique au niveau des canaux potassiques. [42] [43]

1.2. Le syndrome du QT long

Ce syndrome se diagnostique grâce à un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG. Ce syndrome est d'origine génétique dans la plupart des cas et il est alors dû à une perte de capacité affectant les canaux potassiques principalement responsable de la repolarisation cardiaque. La présence de ce syndrome augmente le risque de fibrillation ventriculaire, de TDP voire même de mort subite. Lors de prédisposition génétique, l'allongement de l'intervalle QT est présent de façon constante (y compris au repos). Cependant, dans certaines circonstances, l'intervalle QT peut être normal au repos et s'allonger lors d'un effort physique. Un tel allongement de l'espace QT ne se découvre que lors d'une stimulation adrénergique. L'allongement de cet intervalle est dû soit à une repolarisation ventriculaire tardive, soit à une dépolarisation ventriculaire précoce. [44]

1.3. Les torsades de pointe

Le phénomène de torsade de pointe (figure 14) est souvent asymptomatique et tire son nom de son aspect hélicoïdal sur l'ECG autour de la ligne de base. Ce phénomène peut être lié à un allongement de l'intervalle QT, mais certaines TDP en sont exemptes. Une TDP dure quelques secondes, mais sa répétition entraîne une inefficacité du débit cardiaque pouvant aboutir à un arrêt cardiaque. Les TDP sont réversibles spontanément, mais peuvent évoluer vers une fibrillation ventriculaire.

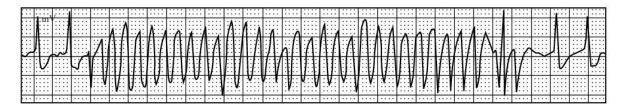


Figure 14: Représentation électrocardiographique d'un épisode torsadogène. [40]

2. Les effets secondaires cardiaques

Les troubles du rythme (fibrillation ventriculaire, syncope, TDP...) liés à l'usage de médicaments neuroleptiques restent rares, mais engendrent des conséquences graves pour les patients pouvant aller jusqu'au décès. Ces troubles sont dus notamment à l'allongement de l'intervalle QT. Cependant, les conséquences ne sont généralement pas imputables au seul usage des neuroleptiques, mais bel et bien à l'association de divers facteurs de risque. Ces troubles seraient aussi bien induits par les NLPG que les NLSG. Par ailleurs, la dose administrée jouerait un rôle conséquent dans le déclenchement de ces troubles cardiaques. [45]

Comme préalablement établi, toutes les molécules antipsychotiques bloquent les canaux potassiques cardiaques exposant les patients à un risque d'allongement de l'intervalle QT. Cependant, ces molécules n'ont pas toutes le même potentiel, ainsi la CI₅₀ entraînant le blocage de 50 % des canaux potassiques varie selon les médicaments. Les variations observées vont de 1 nmol/L pour l'halopéridol à 6 nmol/L pour l'olanzapine expliquant la présence d'une incidence différente pour chaque molécule. [46]

L'incidence des antipsychotiques sur l'intervalle QT est étayée par une étude des déclarations des effets indésirables auprès de la Food and Drug Administration (FDA). Ces déclarations sont réunies au sein d'un dossier nommé FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) et l'étude en question se base sur l'ensemble des déclarations d'effets indésirables entre 1997 et 2011.

Ce rapport met en évidence un lien entre les neuroleptiques et les phénomènes cardiaques (notamment l'allongement de l'intervalle QT) et démontre l'implication majeure de deux molécules : ziprasidone / rispéridone. [33]

Selon des études américaines et canadienne, la mortalité (toutes causes confondues) est supérieure chez les patients traités par neuroleptiques et la mortalité cardiaque est plus que doublée par rapport à une population témoin. Néanmoins, ces études ne permettent pas de démontrer objectivement l'implication des neuroleptiques dans la survenue de ces troubles cardiaques. En revanche, ces études mettent en évidence une proportion plus grande d'allongement du QT chez les patients traités par neuroleptiques. Ce rapport de cause à effet permet d'avancer l'hypothèse d'un effet dose-dépendant des neuroleptiques sur la sphère cardiaque (figure 15). [45]

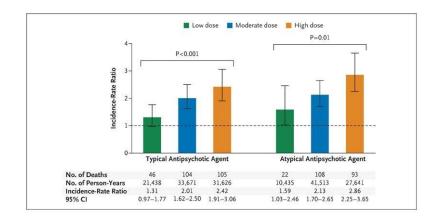


Figure 15 : Incidence des morts subites d'origine cardiaque en fonction de la génération et de la dose d'antipsychotique. [47]

2.1. La prévention des troubles du rythme

Dans la plupart des cas, les troubles du rythme sont évitables lorsque l'origine est médicamenteuse. Dans ce cadre, la prévention joue un rôle prépondérant, notamment en considérant certaines populations comme à risque (personnes âgées, les femmes), prenant en compte lors de la prescription la présence de médicaments pouvant interagir avec les traitements torsadogènes comme les diurétiques entraînant une hypokaliémie, les antiarythmiques (principalement la classe IA et III) et les médicaments bradycardisants.

La prescription et la réalisation d'un ionogramme sont nécessaires afin de suivre la kaliémie, la natrémie ainsi que de calcémie. Un ECG est réalisé conjointement aux examens précédemment cités.

2.2. Le traitement

Depuis 2006, des recommandations ont été établie par *la Société Européenne de Cardiologie* (SEC), *le Collège Américain de Cardiologie* (ACC) et *l'American Heart Association* (AHA).

Ces recommandations portent sur le traitement de l'allongement du QT avec ou sans TDP.

2.2.1. L'allongement du QT sans torsades de pointe

Cette forme d'allongement de l'intervalle QT est dans un premier temps prise en charge en stoppant le traitement incriminé. Cependant, le traitement peut nécessiter la correction de certains paramètres physiologique comme la saturation en oxygène (SaO₂) mais aussi les taux de potassium, de calcium et de magnésium.

L'administration de potassium jusqu'à obtenir une kaliémie avoisinante de 4,7 à 5,2 mmol/L permet de réduire l'intervalle QT. Lorsque l'allongement est important, une surveillance via un ECG est nécessaire.

2.2.2. Les torsades de pointe

Leur prise en charge comprend les mêmes recommandations que le traitement de l'allongement du QT sans TDP auxquels s'ajoutent certains traitements détaillés ci-dessous afin de stabiliser le myocarde voire d'augmenter la fréquence cardiaque.

Dans cette optique, les praticiens ont recours en première intention à du sulfate de magnésium (2 grammes) en perfusion intraveineuse (IV) pendant 10-15 minutes. Cette méthode est également appelée cardioversion électrique. Le bénéfice de ce traitement est incertain. Cependant, il permet de réduire l'amplitude des dépolarisations précoce en bloquant les canaux calciques tardifs. Dans une étude française, l'administration en IV de 1 à 3 grammes de sulfate de magnésium a permis d'abolir les TDP dans 2 cas sur 3.

L'accélération de la fréquence cardiaque par de l'isoprotérénol (isoprénaline) représente la seconde ligne d'action. L'accélération de la fréquence cardiaque permet de réduire l'intervalle QT ainsi que la période réfractaire. L'isoprotérénol n'a pas fait l'objet d'études randomisées chez l'homme, mais les résultats obtenus sur un modèle animal ont permis de prévenir la survenue de ce phénomène. Son administration s'effectue par un bolus initial (20 – 60 μg chez l'adulte et 0,3-1μg/Kg chez l'enfant) puis une perfusion IV (0,5 – 5 μg par minute chez l'adulte et 0,1 – 1 μg par minute chez l'enfant). Il est dans certains cas contre-indiqués, car il peut allonger l'intervalle QT ou aggraver une tachycardie ventriculaire ainsi qu'une ischémie cardiaque. L'atropine peut également servir à augmenter la fréquence cardiaque ainsi qu'à réduire l'intervalle QT.

Plus sûre que les deux techniques précédentes, la stimulation trans veineuse est une méthode physique reposant sur l'utilisation d'un fil stimulateur introduit par voie veineuse et mis en contact avec la paroi auriculaire ou ventriculaire. Cette méthode est temporaire et utilisée jusqu'à l'implantation d'un stimulateur cardiaque permanent ou jusqu'à ce que la stimulation ne soit plus nécessaire. Cette technique a pour objectif d'augmenter la fréquence cardiaque, mais peut également être utilisée dans le but de supprimer les épisodes torsadogènes. Elle nécessite une fréquence de stimulation minimale de 70 battements par minute pour être efficace et rétablir un rythme cardiaque normal.

Lorsque toutes les méthodes précédentes se sont avérées inefficaces, le traitement repose sur l'utilisation d'antiarythmiques. Il faut cependant éviter l'usage des antiarythmiques de classe IA (quinidine ...) et III (amiodarone/sotalol) car ils sont responsables d'un allongement de l'intervalle QT et seul ceux de la classe IB (xylocaine/phénytoïne) présentent de bons résultats. [48]

3. Surveillances liées au traitement

Toute prescription de neuroleptique intervient après la réalisation d'examens permettant de juger de l'absence de contre-indication physiologique liée au patient (*tableau 5*).

Tableau 5 : Examens nécessaire à	la	prescription d'	un	traitement	antipsychotique.	

Examens généraux			
Examen clinique	Poids / Taille / Périmètre ombilical / Indice de masse corporelle (IMC)		
Examen paraclinique	Ionogramme / Bilan hépatique / Test de grossesse / Dosage de prolactine / Electroencéphalogramme / Tension artérielle / ECG / Bilan lipidique / Glycémie / NFS		

Parmi ces examens, l'évaluation et le suivi cardiovasculaire présentent une importance particulière dans la prise en charge des patients. En effet, les neuroleptiques favorisant l'allongement de l'intervalle QT, il est capital de diagnostiquer des prédispositions génétiques et/ou physiologiques.

En milieu hospitalier, la prescription ne s'effectue qu'en présence d'un ionogramme et d'un intervalle QT corrigé (QTc) normal. Le QTc permet d'obtenir une valeur de l'intervalle QT affinée en tenant compte de certains paramètres comme la fréquence cardiaque. La formule la plus utilisée à l'heure actuelle est celle de *Bazett* (*figure 16*), mais cette dernière à tendance à surestimer la valeur de l'intervalle Qt lors de fréquence cardiaque élevée (> 100 battements par minute). [49]

$$QTc = \frac{QT \text{ interval in seconds}}{\sqrt{\text{cardiac cycle in seconds}}} = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Figure 16 : Formule de Bazett. [49]

Certains psychiatres estiment que le risque absolu de mort subite est plus élevé que celui d'agranulocytose et déplorent qu'aucun programme de surveillance cardiaque ne soit préconisé pendant la durée du traitement. Une surveillance au cours du traitement s'avère cruciale afin de détecter le plus précocement possible la survenue de troubles cardiaques. L'apparition de ces troubles du rythme au cours d'un traitement antipsychotiques doit aboutir à la diminution des doses voire l'arrêt du traitement. [50]

Actuellement, le suivi cardiaque doit être effectué à chaque consultation. Ainsi, au cours de leur traitement, les patients passent la majeure partie du temps sans suivi. Pour tenter de remédier à ce problème, un suivi à distance à l'aide d'un dispositif médical (détaillé ci-dessous) est en cours d'étude.

L'objectif de ce dispositif est de surveiller en permanence l'évolution de l'ECG afin d'améliorer la prise en charge ambulatoire. Un patch permettant de mesurer la fréquence cardiaque et d'effectuer un ECG (enregistré et transmis aux praticiens) est testé versus les mesures manuelles afin d'en mesurer la fiabilité. Sur un panel de 36 patients, 351 mesures ont été effectuées et un écart type de moins de 15 ms est retrouvé dans la majorité des cas entre la mesure à distance et les mesures manuelles. Seules trois mesures se sont révélées faussement positives et dix mesures faussement négatives. Le système de mesure à distance a donc démontré son efficacité et pourrait compléter le suivi hospitalier des patients sous neuroleptiques. [51]

4. Tendance de la prescription des neuroleptiques à risque torsadogène

Une étude européenne portant sur sept études réalisées dans cinq pays (Royaume-Uni, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Danemark), a recensé la prescription de neuroleptiques chez des patients de 0 à plus de 80 ans. Cette étude établie que les tranches d'âge les plus concernées par la prise d'antipsychotique sont les personnes de 35 à 79 ans.

Dans cette étude les antipsychotique ont été divisés en 3 groupes :

- torsadogène établi : chlorpromazine, dropéridol, halopéridol, mésoridazine, pimozide, sulpiride et thioridazine ;
- torsadogène possible : aripiprazole, clozapine, ilopéridone, olanzapine, palipéridone, quétiapine, rispéridone, sertindole et ziprasidone (pas assez de preuve pour démontrer leur potentiel cardiogénique pour le moment) ;
- les autres agents antipsychotiques.

Le tableau ci-après (figure 17) représente la répartition de la consommation des neuroleptiques selon leur potentiel torsadogène. Il met en évidence une utilisation massive d'agents antipsychotiques présentant un risque de TDP.

Bien sûr, il existe une disparité de prescription et de consommation entre chaque pays. En prenant l'exemple de l'halopéridol, molécule fortement prescrite et utilisée aux Royaume-Uni, en Italie et au Pays-Bas, la publication des premières alertes a eu des conséquences variables selon les pays. Ainsi, la consommation d'halopéridol a chuté en Italie tandis qu'au Pays-Bas la consommation ne cesse de progresser y compris après les alertes sur le risque torsadogène de l'halopéridol.

La publication d'alertes sur les risques cardiaques des neuroleptiques par les agences du médicament engendre globalement une baisse de la consommation du médicament incriminé mais ce n'est malheureusement pas toujours le cas. En outre, lorsque le risque torsadogène est méconnu, une tendance à la hausse de la prescription des neuroleptiques est observée, c'est notamment le cas pour la quétiapine (figure 18). [35]

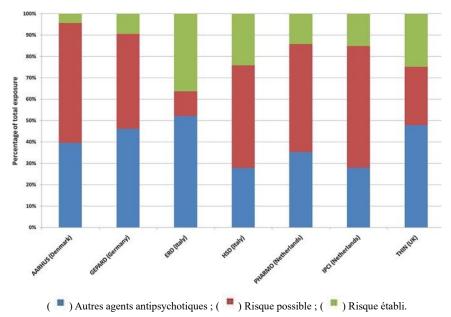


Figure 17 : Consommation des antipsychotique à travers l'Europe en fonction de leur risque torsadogène. [35]

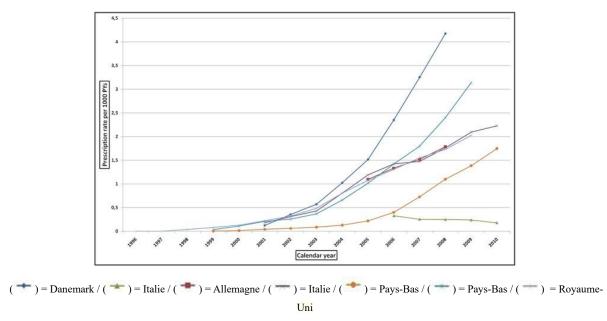


Figure 18 : Représentation de la prescription annuelle de quétiapine entre 1996 et 2010. [35]

Il est mis en évidence que la proportion des neuroleptiques possédant un potentiel torsadogène avéré représente une forte part des traitements antipsychotiques. Cependant les alertes fréquentes des autorités de santé européenne et américaine rappelant le risque cardiaque de ces médicaments conduisent dans la plupart des cas à une réduction des prescriptions.

5. Interactions médicamenteuses (IM) à risque cardiaque

Les neuroleptiques sont très fréquemment prescrits en association avec d'autres traitements présentant des IM grave pouvant les contre-indiquer. Dans cette partie, je vais m'attarder sur les médicaments les plus souvent associés aux neuroleptiques et pouvant entraîner des troubles cardiaques (*figure 19*).

La plupart de ces médicaments possèdent des propriétés proarythmiques, mais très peu font l'objet d'une alerte officielle. Tous ces médicaments sont recensés dans une base de données en ligne et sont classés selon la probabilité de survenue du risque cardiaque. [52]

Le principal mécanisme torsadogène connu repose sur un blocage des canaux potassiques lors de la repolarisation. D'autres mécanismes sont reconnus pour déclencher des TDP et seront détaillés ci-dessous.

Drug name	TdP Fatal (n) (n)		Total (n)	TdP/total (%)	
Sotalol	130	1	2758	4.71	
Cisapride	97	6	6489	1.49	
Amiodarone	47	1	13 725	0.34	
Erythromycin	44	2	24 776	0.18	
Ibutilide	43	1	173	24.86	
Terfenadine	41	1	10 047	0.41	
Quinidine	33	2	7353	0.45	
Clarithromycin	33	0	17 448	0.19	
Haloperidol	21	6	15 431	0.14	
Fluoxetine	20	1	70 929	0.03	
Digoxin	19	0	18 925	0.10	
Procainamide	19	0	5867	0.32	
Terodiline	19	0	2248	0.85	
Fluconazole	17	0	5613	0.30	
Disopyramide	16	1	3378	0.47	
Bepridil	15	0	384	3.91	
Furosemide	15	0	15 119	0.10	
Thioridazine	12	0	6565	0.18	
Flecainide	11	2	3747	0.29	
Loratidine	11	1	5452	0.20	

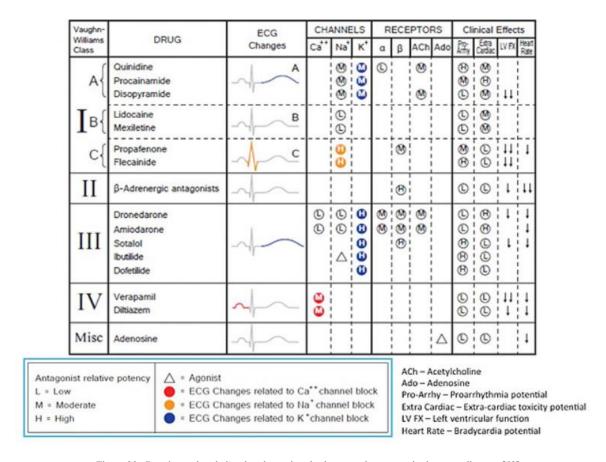
Abbreviations: TdP (n): total number of ADR reports named TdP for this drug. Fatal (n): number of ADR reports named TdP with a fatal outcome. Total (n): total number of ADR reports for this drug.

Figure 19 : Représentation des vingt molécules les plus fréquemment associées à des phénomènes de TDP.

Selon le tableau précédent, de nombreux médicaments présentent un potentiel torsadogène, parmi eux, les antiarythmiques, les anticholinergiques, certains antiémétiques, les antibactériens ainsi que les antidépresseurs. [53] [54]

5.1. Les antiarythmiques

Deux classes d'antiarythmiques sont connues pour déclencher des TDP, c'est le cas de la classe II (quinidine/disopyramide/lidocaïne/flecaïnide) et de la classe III (amiodarone/sotalol) qui prolongent respectivement l'intervalle QRS et l'intervalle QT (*figure 20*). Parmi les traitements antiarythmiques, l'amiodarone est l'un des plus emblématique. Il est responsable de l'allongement de l'intervalle QT, mais sa prise seule sur plusieurs mois n'est que très peu associée à des évènements cardiaques. En revanche, lors de l'administration concomitante d'autres traitements à risque torsadogènes (par exemple la loratadine), moins d'une semaine d'association est nécessaire pour déclencher une TDP chez ces patients. [52], [55] [56] [54]



 $Figure\ 20: Représentation\ de\ l'action\ des\ antiarythmiques\ sur\ les\ canaux\ ioniques\ cardiaques.\ [52]$

5.2. Les antihistaminiques

Les antihistaminiques présentent tous une composante anticholinergique. Cependant certains démontrent un plus fort potentiel quant-au risque d'allongement de l'intervalle QT et de TDP. Les cinq médicaments les plus à risque représentent 40% de la consommation européenne d'antihistaminiques (tableau 6) (annexe 6). Contre toutes attentes, ce sont les agents de seconde génération qui présentent le plus haut potentiel arythmogène. Or dans la littérature médicale (Vidal® / Dorosz®) les seuls médicaments contre-indiqués en cas de facteurs de risque sont l'hydroxyzine, la mizolastine, la féxofénadine et l'ébastine. Le risque cardiaque lié à la prise d'antihistaminique relève principalement du renforcement du système sympathique vis-à-vis du parasympathique.

L'antihistaminique le plus connu pour déclencher des TDP reste incontestablement l'hydroxyzine. De ce fait, cette molécule est formellement contre-indiquée avec tous les autres traitements arythmogènes. Dans la base de données de la pharmacovigilance, les données sur le potentiel cardiogénique des antihistaminiques sont peu nombreuses notamment en raison d'un suivi quasi inexistant des patients (pas d'ECG réalisé lors du traitement). Le risque cardiaque associé aux antihistaminiques est sous-estimé du fait de l'absence de données mais représente un risque non négligeable.

Toutefois, comparativement à d'autres classes pharmacologiques (anti-infectieux...), le risque cardiaque semble moins élevé. [57] [54]

Tableau 6 : Représentation du risque cardiaque chez les antihistaminiques.

Médicament	Potentiel torsadogène
Hydroxyzine	+++
Loratadine	+++
Cétirizine	++
Diphénhydramine	++
Féxofénadine	++
Desloratadine	++
Alimémazine	+/-
Rupatadine	+/-
Ebastine	+/-

Ces études créent un véritable décalage entre la littérature médicale et les résultats obtenus. La plus grande prudence est donc de mise lors de la délivrance de ces médicaments qui pour certains ne sont pas soumis à une prescription médicale obligatoire.

5.3. Les anti-infectieux/antiviraux

De nombreux anti-infectieux et antiviraux sont vecteurs de troubles du rythme, qu'ils bloquent les canaux potassiques ou qu'ils agissent sur la pharmacocinétique en inhibant les cytochromes responsables du métabolisme. Certaines grandes classes d'anti-infectieux se retrouvent alors liées à un risque cardiaque non-négligeable. [54] [58]

5.3.1. Les macrolides

La plupart des macrolides présentent un risque d'allongement du QT. Cependant, l'érythromycine, la clarithromycine et l'azithromycine apparaissent comme plus à risque que les autres molécules de cette famille, à contrario la télithromycine n'est pas associée à un allongement significatif de l'intervalle QT. [59]

Deux mécanismes distincts permettent d'expliquer le risque accru lié à l'usage des macrolides.

Le premier mécanisme est un mécanisme direct et repose sur un blocage des canaux ioniques comme décrit précédemment engendrant une augmentation du potentiel d'action et une dépolarisation ventriculaire précoce. Ce risque a été mis en évidence par l'apparition de TDP lors de l'injection IV d'érythromycine, mais également lors de la prise par voie orale d'azithromycine (avec un effet dose dépendant). [60] [61]

Le second mécanisme est indirect et consiste en un problème d'interactions médicamenteuses suite à des modifications des propriétés pharmacocinétiques des médicaments torsadogènes par les macrolides. En effet, ces derniers sont de puissants inhibiteurs enzymatiques (excepté la spiramycine) et induisent via leur action sur le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) une augmentation de la fraction active de certains médicaments notamment ceux induisant des troubles cardiaques. Ainsi, lors de l'administration concomitante de clarithromycine par voie orale et d'un médicament à fort potentiel torsadogène (*cisapride*), des phénomènes de TDP surviennent de manières plus fréquentes. [62], [63] [64]

5.3.2. Les quinolones/fluoroquinolones

L'allongement de l'intervalle QT est défini comme un effet de classe des quinolones et des fluoroquinolones. Certaines fluoroquinolones étaient déjà connues pour prolonger l'intervalle QT. C'est notamment le cas de la sparfloxacine et de la grepafloxacine. Plus récemment la lévofloxacine a démontré son potentiel torsadogène (tableau 7). En effet, dans une étude l'administration de lévofloxacine à la dose de 500 mg a déclenché un allongement de l'intervalle QT de 30 ms chez quatre patients, de 60 ms dans deux autres cas et un intervalle QT supérieur à 500 ms chez quatre patients distincts. Les antibiotiques de cette famille les plus à risque (moxifloxacine, levofloxacine, gatifloxacine ...) sont contre-indiqué chez des patients présentant des risques de TDP.

Tableau 7 : Référencement des fluoroquinolones du plus au moins arythmogène. [65]

Médicament	Potentiel torsadogène
Sparfloxacine	+++
Grepafloxacine	++
Moxifloxacine	++
Gatifloxacine	++
Lévofloxacine	+
Ciprofloxacine	+
Ofloxacine	+/-

5.3.3. Les antifongiques

Parmi les antifongiques, le fluconazole est responsable lors de son administration par voie orale à des doses thérapeutiques de l'apparition de TDP. L'apparition de TDP au cours d'un traitement par l'antifongique est fortement corrélée car les troubles ont disparu à l'arrêt du traitement. [66] [67]

Les antifongiques imidazolés (kétoconazole ...) sont également de puissant inhibiteur du CYP 3A4. Par conséquent, ils interagissent avec les médicaments métabolisés par ce cytochrome. Lors d'une étude, il a été démontré que la fraction non métabolisée de terfénadine (fraction active) est en augmentation lors de l'administration concomitante de kétoconazole. Cette augmentation de la concentration en métabolites actifs entraîne un allongement de l'intervalle QT dans la population étudiée. [68]

5.3.4. Les antiviraux

Plusieurs patients sous traitement antiviraux ont présenté des allongements de l'intervalle QT sans autre facteur de risque associé.

Deux familles sont principalement mises en évidence, les inhibiteurs de la protéase (lopinavir, nelfinavir, saquinavir...) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (éfavirenz...) indiqué dans le traitement du virus de l'immunodéficience acquise humaine (VIH). Comme pour les médicaments cités précédemment, le mécanisme par lequel l'allongement de l'intervalle QT survient repose surtout sur le blocage des canaux potassique. [69] [70]

Les inhibiteurs de protéase sont généralement associés au ritonavir (utilisé comme booster) afin d'augmenter leur biodisponibilité. Cette association a permis de révéler les troubles cardiaques liés à cette classe pharmaceutique. Cependant, les résultats de ces études sont contradictoires et une relation dose-effet est alors mise en évidence. L'exemple de l'association de saquinavir/ritonavir, chez des patients naïfs de traitement antiprotéase, l'administration de saquinavir 1000mg/ritonavir 100mg (matin et soir) entraîne un allongement de l'intervalle QT lors de la première semaine de traitement (période à laquelle la concentration en saquinavir est la plus importante dans l'organisme). Dans les mêmes circonstances et avec la même association, la diminution du dosage à 500 mg/100 mg (matin et soir) a permis de réduire ce risque. [71]

Cependant, le risque lié à la prise d'inhibiteurs de protéase semble moins important que celui encouru lors de la prise des INNTI. L'éfavirenz est une molécule possédant une longue demivie (environ 50 heures). Cette longue demi-vie explique la toxicité cumulative du médicament. Ainsi, après une administration unique l'intervalle QT reste normal. En revanche une administration répétée, entraîne une accumulation de la molécule au sein de l'organisme ayant pour effet d'allonger l'intervalle QT (≤ 580 ms). [72] [73]

5.4. Les anticancéreux et traitements associés

5.4.1. Les anticancéreux

Certains anticancéreux, sont connus de longues dates pour posséder une toxicité cardiaque intrinsèque, comme les anthracyclines.

D'« anciennes » thérapies ont démontré un potentiel pro-arythmique important. C'est le cas du tamoxifène qui lors d'un usage à « haute dose » (≥ 20 mg) entraîne un blocage des canaux potassiques. Le trioxyde d'arsenic est également incriminé son mécanisme d'action complexe (et non élucidé à ce jour) provoque un allongement de l'intervalle QT allant de 30 ms à plus de 60 ms à des doses thérapeutiques. Enfin, les sels de platine sont également associés à l'allongement de l'intervalle QT. (annexe 7)

Les nouvelles thérapies ne sont pas pour autant dénuées de risques cardiaques. Par exemple, les anticorps monoclonaux (trastuzumab...) présentent une cardiotoxicité lors d'un usage à long terme (3 mois). Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (lapatinib, sunitinib ...) sont eux associés à un allongement du QT en bloquant les canaux ioniques, notamment les canaux potassiques (figure 21). [74]

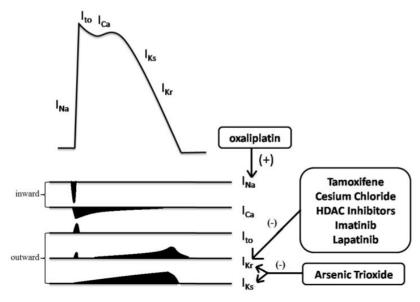


Figure 21 : Impact des anticancéreux sur les canaux ioniques cardiaques. [74]

5.4.2. Les antiémétiques

Parmi les antiémétiques, certains sont responsables d'allongement de l'intervalle QT, c'est notamment le cas des neuroleptiques cachés (dompéridone, métopimazine, métoclopramide...), des médicaments anti-sérotoninergiques 5-HT3 (granisétron, ondansétron ...) mais également des antagonistes des récepteurs NK1 (aprépitant).

5.4.2.1. Les antagonistes dopaminergiques

Le potentiel arythmogène des neuroleptiques cachés est avéré depuis de nombreuses années et repose sur le même mécanisme de blocage des canaux potassiques que les neuroleptiques.

Une étude comparative entre la dompéridone et le métoclopramide avait pour objectif de déterminer le médicament présentant la meilleure tolérance cardiaque. A des doses usuelles (≤ 30 mg par jours), la dompéridone n'a pas montré d'allongement de l'intervalle QT mais conserve cependant un risque cardiovasculaire supérieur à un placebo.

En revanche, à des doses équivalentes, la dompéridone présente une plus grande innocuité cardiaque que le métoclopramide.

Au sein de cette même étude, il est mis en évidence une variation du risque cardiaque selon la population. Ainsi, chez les hommes et les personnes âgées, le risque cardiaque est majoré. Bien que la dompéridone ait un meilleur profil de tolérance que le métoclopramide, le risque cardiaque reste probant et son usage doit être étudié au cas par cas dans ces populations. Quant à la métopimazine, elle ne semble pas associée significativement à un risque cardiaque. [75] [76] [77] [78]

5.4.2.2. Les anti-sérotoninergiques

Les anti-sérotoninergiques sont associés à un allongement de l'intervalle QT lors d'une administration IV ou lors d'une association avec un médicament à risque. En effet que ce soit l'ondansétron ou du granisétron, ils entraînent tous deux un allongement de l'intervalle QT voire un décès par arrêt cardiaque (granisétron) lors de leur administration par voie IV. En revanche, la prise seule d'ondansétron par voie orale n'a révélé aucun allongement de l'intervalle QT. [79], [80] [81] [82] [83]

5.4.2.3. Les antagonistes des récepteurs NK1

Cette famille d'antiémétique étant très récente, peu d'études sur son potentiel cardiaque ont été publiées. Cependant, dans le résumé caractéristique du produit (RCP), l'usage de cette famille d'antiémétique est contre-indiqué avec des médicaments torsadogènes métabolisé par le CYP 3A4 (cisapride, terfénadine ...). [26]

Les anticancéreux sont très fréquemment associés aux traitements antiémétiques dans le but de prévenir les nausées et vomissements chimio induits. Dans ces cas la probabilité de survenue d'un effet secondaire cardiaque est renforcée, imposant des précautions supplémentaires lors de la prise en charge de ces patients.

5.5. Les médicaments du SNC

5.5.1. Les antidépresseurs

Certains antidépresseurs sont liés à un risque de torsades de pointe avéré, c'est le cas de l'escitalopram et du citalopram. Ces antidépresseurs appartiennent à la famille des inhibiteurs sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS). D'autres molécules de cette même famille semblent associées à une prolongation de l'intervalle QT (tableau 8).

Tableau 8 : Représentation des ISRS du plus au moins torsadogène.

Médicament	Potentiel torsadogène
Citalopram	+++
Fluoxétine	+++
Escitalopram	+++
Sertraline	++
Paroxétine	+

+++ = fort potentiel torsadogène / ++ = potentiel torsadogène moyen / + = potentiel torsadogène faible

Parmi ces molécules, seul l'escitalopram et le citalopram sont formellement contre-indiqué chez des patients à risque. Or, d'après l'étude la fréquence de survenue d'un allongement de l'intervalle QT par la fluoxétine est au moins équivalente à celle de l'escitalopram. La paroxétine quant à elle semble être la molécule « la moins à risque » parmi les ISRS. La prudence est toutefois recommandée lors de la prescription et de la délivrance de ces molécules. [84] [85]

Cependant, il semblerait que d'autres familles d'antidépresseurs soient vectrices de ce genre de troubles. C'est le cas des antidépresseurs tricycliques et dans une moindre mesure des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (en cas de surdosage uniquement). Pour ces médicaments, l'allongement de l'espace QT observé est de 6 à 13 ms. [27]

Les antidépresseurs tricycliques sont également associés à des modifications sur le tracé de l'ECG. En effet, certains rapports démontrent qu'en quelques semaines l'intervalle QT s'est significativement allongé lors de l'administration répétée de clomipramine. [86]

5.5.2. Les substituts aux opiacés

La méthadone semble être impliquée dans de nombreux phénomènes d'arythmies ventriculaires. Cette molécule est utilisée dans le traitement substitutif aux opiacés et de façon occasionnelle dans le traitement de la douleur.

En effet, depuis 2002 de nombreux rapports suggèrent une prévalence élevée entre la prise de méthadone à haute dose et la survenue d'allongement anormal de l'intervalle QT voire de TDP.

Des études menées par la FDA, ont mis en avant un potentiel torsadogène lié à l'usage de méthadone similaire à ceux retrouvés pour des antiarythmiques (sotalol ...). En effet, la méthadone serait capable d'allonger l'intervalle QT de 20 ms à des doses égale ou supérieure à 120 mg par jours.

Ce risque est particulièrement élevé chez les patients recevant la méthadone dans le cadre d'un sevrage aux opiacés en raison des plus forte doses administrées mais également en raison d'un risque accru de présence d'infections virales (HIV / HCV) et par conséquent de traitements antiviraux chez ces patients. [87]

Dans cette partie, il a été établi que de nombreuses classes pharmaceutiques sont responsable d'un risque accru de TDP lors de leur prise seule ou en association avec d'autres facteurs de risque. La difficulté repose sur le fait que la plupart de ces médicaments ne sont pas catégorisés comme à risque soit par manque de données (ECG lors du traitement ...) soit par manque de recul post-commercialisation (pharmacovigilance).

6. Étude sur le potentiel cardiogénique des neuroleptiques

Dans la partie précédente, je me suis employé à mettre en évidence les interactions avec les nombreux traitements à risque. Or, même entre eux les neuroleptiques présentent des interactions ayant des répercussions sur la sphère cardiaque. Cette partie va permettre de montrer à quel point l'association de divers neuroleptiques est fréquente, mais également de démontrer un risque cardiaque sous-estimé.

Il est « fréquent » de voir plusieurs antipsychotiques associés, augmentant de ce fait le risque cardiaque inhérent. Il est recommandé de ne pas associer plus de deux neuroleptiques ensemble lorsque le patient n'est pas sous suivi médical rapproché (c'est-à-dire hospitalisé) en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé insuffisant pour le patient. Or, il n'est pas rare de retrouver au moins trois neuroleptiques prescrits simultanément chez des patients en ambulatoire (environ 10 % des prescriptions) (*figure 22*). L'association d'au moins deux neuroleptiques rend encore plus périlleuse l'adjonction d'une autre molécule torsadogène.

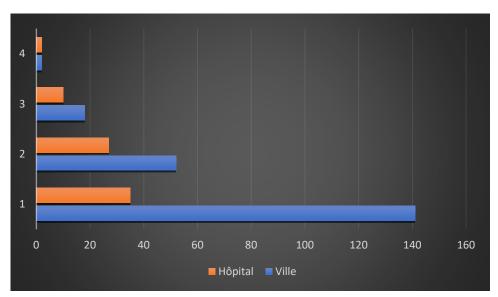


Figure 22 : Prescription des neuroleptiques en ville et à l'hôpital, nombre de neuroleptiques associés sur une ordonnance.

6.1. Cas particuliers

Avant de pouvoir établir le potentiel cardiaque des neuroleptiques, je souhaite m'attarder sur un médicament présentant un fort risque cardiaque (halopéridol) et sur les normothymiques (lithium et valproate de sodium) afin de mieux comprendre leur impact sur la sphère cardiaque.

6.1.1. L'halopéridol

L'étude plus approfondie que j'ai menée sur l'halopéridol ne doit rien au hasard. En effet, si je m'intéresse de plus près à cette molécule, c'est d'une part à cause de son potentiel cardiogénique, mais également, car elle est utilisée comme référence dans de nombreuses études afin de comparer les effets secondaires de divers neuroleptiques. De nombreuses études sur l'halopéridol montrent un risque non-négligeable de l'allongement de l'intervalle QT. Cependant, ces études ne sont pas représentatives de l'usage « quotidien » de cet antipsychotique. Ces études portent sur une administration d'halopéridol à forte dose et par voie IV, or dans la majorité des cas, ce médicament est administré à des doses relativement faibles et par voie orale. [88]

Cette étude étudie les conséquences d'un usage par voie orale à faible dose d'halopéridol chez des patients hospitalisés. Avant la primo administration d'halopéridol, un ECG est réalisé afin de déterminer la valeur de l'intervalle QTc. La mesure de l'ECG permet de catégoriser les patients de la façon suivante :

- normal: intervalle QTc homme $\leq 430 \text{ ms/femme} \leq 450 \text{ ms}$;
- limite: intervalle QTc homme 431 450 ms/femme 451 470 ms;
- anormaux : intervalle QTc homme > 450 ms/femme > 470 ms.

Pendant et après le traitement, des nouvelles mesures sont réalisées afin de constater l'évolution sur l'allongement de l'intervalle QTc (*figure 23*).

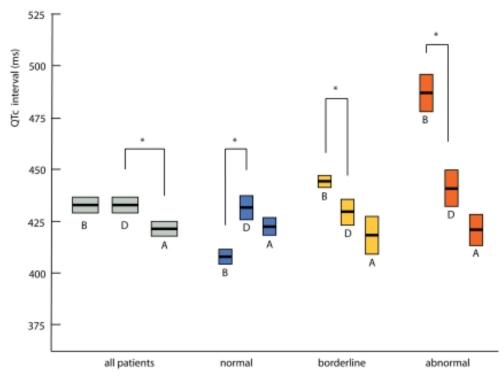


Figure 23 : Etude sur l'évolution de l'intervalle QT lors d'un traitement par halopéridol avant (groupe B), pendant (groupe D) et après (groupe A) dans les catégories de patients définies préalablement. [89]

Les résultats obtenus sont pour le moins surprenants. En effet, chez les patients présentant un intervalle QTc normal en début du traitement, l'intervalle QTc s'est allongé. Le même schéma est attendu pour les deux autres groupes, or, une réduction de l'intervalle QTc est observée au sein de ces deux groupes (limite et anormaux) sans explications rationnelles. L'hypothèse avancée est une modification physiologique en lien avec une pathologie cardiaque ou non qui a engendré une modification de l'intervalle QTc.

En dehors de ces résultats inattendus, 16 % des patients traités par halopéridol ont présenté un allongement de l'intervalle QTc très dangereux (> 500 ms) sans déclencher de TDP. La plupart de ces patients présentaient un intervalle QTc normal avant l'administration d'halopéridol. [89]

6.1.2. Les normothymiques

Je me suis intéressé à cette classe thérapeutique, car elle fait partie de la prise en charge des patients atteints de troubles bipolaires et est peu étudiée en comparaison aux antipsychotiques. Elle est composée de deux médicaments, le lithium et l'acide valproïque.

Dans un premier temps, je m'intéresse à l'acide valproïque. Cette molécule, largement utilisée dans les troubles bipolaires et ayant fait l'objet de nombreuses études ne semble pas corrélée à la survenue de troubles cardiaques. En effet, aucune étude n'incrimine l'acide valproïque dans le prolongement de l'intervalle QT et le site CredibleMeds® référençant les médicaments à risque torsadogène ne met en évidence aucun allongement de l'intervalle QT pour les médicaments à base d'acide valproïque. [52]

Le lithium est le second médicament de la classe des normothymiques, c'est un médicament à marge thérapeutique étroite nécessitant un dosage de la lithiémie afin de déterminer la dose optimale et non-toxique. La lithiémie correspond au dosage plasmatique du lithium et doit être comprise entre 0.8 et 1.2 mmol/L.

Plusieurs troubles cardiaques ont été rapportés lors d'un traitement au lithium. Ces troubles surviennent aussi bien à des doses thérapeutiques que toxiques. Les mécanismes à l'origine de ces troubles semblent différents de ceux détaillés dans la partie précédente. En effet, le lithium étant un cation monovalent, il entre en compétition avec les autres cations monovalents (sodium, potassium ...) et perturbe les échanges Na⁺/Ca²⁺ ainsi que la pompe Na⁺/K⁺ perturbant de ce fait le mécanisme cardiaque. Ce déséquilibre hydroélectrique entraîne un dysfonctionnement du nœud sinusal, des arythmies auriculaires, un décalage du segment ST, un allongement de l'intervalle QT (...). [90] [91] [92]

6.2. Risque cardiaque associé à la prise de neuroleptiques

Les principales sources d'informations post-commercialisation sont les bases de données des effets secondaires américaine (FAERS) et européenne. A travers les résultats obtenus de ces bases de données, j'ai établi un tableau (*tableau 9*) recensant l'ensemble des évènements cardiaques survenus à des doses thérapeutiques (TDP, anomalie de l'intervalle QT, fibrillation ventriculaire, mort subite).

Dans ce tableur, j'ai volontairement distingué le risque de TDP (allongement de l'intervalle QT + TDP) et le risque cardiaque « général » (facteurs précédents + fibrillations/tachycardies + mort subite) afin d'apprécier plus justement le risque torsadogène.

Tableau 9 : Représentation du risque de TDP et du risque cardiaque en général des neuroleptiques basée sur les déclarations d'effets secondaires. [93]

Médicament	Allongement	Torsades	Risque	Total	Total
	QT	de pointe	torsadogène	troubles	des
			cumulé (%	cardiaques	rapports
			sur le total	(% sur le	
			des	total des	
			rapports)	rapports)	
Amisulpride	4	21	25 (8.27 %)	61 (20 %)	302
Aripiprazole	3	43	46 (0.63 %)	276 (3.8 %)	7 258
Chlorpromazine	1	13	14 (2.29 %)	83 (13.6 %)	611
Clozapine	1	177	178	1078	10 082
			(1.76 %)	(10.7 %)	
Cyamémazine	0	11	11 (1.7 %)	51 (14 %)	362
Dropéridol	6	4	10 (7.6 %)	30 (22.9 %)	131
Flupentixol	0	2	2 (2.4 %)	11 (13 %)	84
Fluphénazine	0	8	8 (3.1 %)	30 (11.6 %)	258
Halopéridol	40	85	125 (3.5 %)	364 (10.2 %)	3 582
Lévomépromazine	1	5	6 (2.2 %)	45 (16.5 %)	272
Loxapine	2	1	3 (1.7 %)	25 (14.6 %)	171
Olanzapine	8	181	189 (1.6 %)	901 (7.75 %)	11 622
Palipéridone	3	8	11 (0.64 %)	57 (3.34 %)	1 702
Pimozide	3	16	19 (24.7 %)	22 (28.6 %)	77
Pipampérone	1	1	2 (1.4 %)	16 (11 %)	145
Pipotiazine	0	0	0 (0 %)	1 (14.3 %)	7
Quétiapine	25	161	186 (1.1 %)	1120	18 070
				(6.19 %)	
Rispéridone	21	130	151 (1.8 %)	637 (7.6 %)	8 381
Sulpiride	0	3	3 (1.34 %)	23 (10.3 %)	223
Sultopride	0	1	1 (7.69 %)	4 (30.7 %)	13
Tiapride	1	0	1 (1.05 %)	8 (8.4 %)	95
Zuclopenthixol	0	6	6 (5.36 %)	22 (19.6 %)	112

J'ai inclus dans ce tableau le nombre total de rapports d'effets secondaires pour chaque antipsychotique afin d'avoir une estimation de la fréquence de l'utilisation de chaque molécule. J'ai ensuite calculé le pourcentage que représentaient ces troubles cardiaques par rapport au nombre total de rapports recensés afin de tenir compte des habitudes de prescriptions des neuroleptiques. Ainsi, certains neuroleptiques pour lesquels de nombreux effets secondaires cardiaques étaient déclarés (comme la clozapine, la quétiapine et la rispéridone), présentent finalement un faible ratio d'évènements cardiaque une fois rapporté au nombre total de rapports. En se basant sur les pourcentages obtenus, les médicaments présentant le plus fort risque cardiaque sont ceux pour lesquels l'usage est faible. Par exemple, le sultopride ne représente que 0,02 % des prescriptions, mais 30,7 % des effets secondaires déclarés touchent la sphère cardiaque.

Les neuroleptiques les plus prescrits (olanzapine, clozapine, rispéridone, halopéridol, quétiapine ...) quant-à-eux présente un risque cardiaque « faible ». Par exemple, la quétiapine représente le neuroleptique le plus prescrit avec 28,4 % des prescriptions, mais des effets secondaires cardiaques ne sont présent que dans 6,19 % des cas rapportés. Cependant, au vu du nombre de spécialités prescrites, un taux même faible d'événements cardiaque devient un enjeu de santé publique. Cet enjeu doit mobiliser l'ensemble des professionnels de santé (médecins, infirmiers, pharmaciens ...) au contact du patient afin de mieux appréhender le risque et de détecter le plus précocement possible ces effets secondaires graves. [93] [94]

7. Rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients sous antipsychotiques

Le pharmacien est le professionnel de santé le plus fréquemment au contact des patients, il joue un rôle de « dernier rempart » lors de sa dispensation en s'assurant que les médicaments prescris ne présentent aucun risque pour le patient. Le pharmacien est l'un des rares professionnel à avoir accès à l'ensemble des traitements pris par un seul et même patient, lui permettant d'exercer son art pharmaceutique et de dispenser le traitement en toute sécurité. Afin que les autres professionnels puissent avoir accès aux traitements (...) d'un patient, les autorités de santé ont mis l'accent sur la collaboration entre professionnels de santé et notamment entre les médecins via de nouveaux outils comme le dossier médical partagé (DMP).

Cet outil permet à tous les professionnels de santé d'avoir accès aux traitements, aux comptesrendus médicaux (...) si le patient les y autorise.

Lors d'une dispensation, le pharmacien prend connaissance de l'ordonnance et évalue le risque pour le patient en tenant compte de ce qu'il sait de son état physiologique et des traitements concomitants. Lorsqu'une IM pouvant mettre en jeu la santé du patient est décelée, il est du devoir et de la responsabilité du pharmacien de tout mettre en œuvre pour trouver une alternative sans risque ou à défaut la moins risquée pour le patient. Pour cela, il contacte le prescripteur et discute avec ce dernier des recours possible afin d'éviter cette interaction en proposant des solutions de rechange lorsqu'elles existent. Le pharmacien rappel également l'importance d'être suivi par un médecin pour toutes autres pathologies ainsi que d'éviter l'automédication. L'automédication chez les patients traités par neuroleptiques présente un risque important du fait de la présence de spécialités arborant un potentiel torsadogène et/ou une composante anticholinergique et non soumis à prescription obligatoire (comme la cétirizine, la loratadine ...).

Le pharmacien ne joue pas seulement un rôle dans la délivrance des médicaments présent sur l'ordonnance. Il dispense des conseils hygiéno-diététiques et préconise une grande prudence lors d'un changement de traitement ou de la survenue d'une pathologie intercurrente. Dans son état physiologique, l'organisme présente un équilibre hydroélectrique, cet état doit être maintenu au cours du traitement. Le maintien de cet équilibre passe par la régulation des apports et le contrôle des excrétions ioniques (sodium, potassium ...).

Par exemple, un patient équilibré depuis plusieurs années par un traitement antipsychotique, présentant soudainement une gastro-entérite, les pertes hydroélectriques découlant de cette pathologie ont entraînées une brutale chute de potassium aboutissant à un arrêt cardiaque. Le patient n'ayant pas succombé à cet arrêt cardiaque, présente désormais des séquelles (perte d'autonomie, trouble de la parole ...).

Les principaux conseils hygiéno-diététiques dispensés par le pharmacien s'apparentent à ceux chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires :

- avoir une alimentation équilibrée : éviter les excès de sel (5 à 6 g par jour maximum), les aliments trop riches en potassium (sel de régime, pomme de terre, bananes ...) (annexe 8), limiter les apports en lipides saturés, de cholestérol ;
- diminuer les facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, alcool...);
- pratiquer une activité physique (30 minutes par jour au moins trois fois par semaine) afin de lutter contre la prise de poids surtout lors d'un traitement par clozapine, olanzapine.

Conclusion

La survenue de pathologies psychiatriques est imputable à de nombreux facteurs pour lesquels il n'existe pas ou peu de moyen de prévention lutte contre la consommation de substances stupéfiantes...). De graves troubles du comportement (schizophrénie ...) nécessite l'usage de neuroleptiques. Ces derniers sont responsables de nombreux effets secondaires (agranulocytose, symptômes extrapyramidaux...) et notamment d'effets secondaires cardiaques (TDP...).

Les neuroleptiques présentent également des propriétés torsadogènes pouvant être à l'origine de troubles cardiaques graves. Ces effets découlent du blocage des canaux potassiques cardiaques lors de la repolarisation allongeant l'intervalle QT et favorisant la survenue de TDP. De nombreuses classes pharmaceutiques sont également responsable de troubles cardiaque via le même mécanisme, mais également via des interactions pharmacocinétiques (macrolides...).

Chaque neuroleptique présente un potentiel torsadogène qui lui est propre et c'est pourquoi il est important de déterminer les neuroleptiques les plus à risque. Cette classification va permettre au cours de la délivrance de mieux mesurer le risque encouru par le patient et d'ainsi permettre au pharmacien d'améliorer sa prise en charge.

Bibliographie:

- [1] A. BENSAKHIRA, « La toxicité des médicaments neuroleptiques » Analytical Toxicology », Analytical Toxicology, 13-déc-2014. .
- [2] « Thorazine Molecule in 3D using Jmol ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.edinformatics.com/interactive_molecules/3D/thorazine_molecule.htm. [Consulté le: 25-oct-2019].
- [3] « DCEM3-Pharmaco_Chap2-les_neuroleptiques2011v.pdf ». .
- [4] « Schizophrénie », *Inserm*. [En ligne]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-ensante/dossiers-information/schizophrenie. [Consulté le: 24-sept-2018].
- [5] Jean Costentin, « La dopamine dans tous ses états ». Paris, p. 179 p, 2015.
- [6] « Pharmacologie du système nerveux Les antipsychotiques ». .
- [7] « Sérotonine », Wikipédia. 01-août-2018.
- [8] Renaud de Beaurepaire, « DÉPRESSION ET SCHIZOPHRÉNIE : ASPECTS BIOLOGIQUES ». [En ligne]. Disponible sur: http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/bibliothq/revues/med_depression/depression11/deprebiol11.html. [Consulté le: 01-oct-2018].
- [9] « Acide γ-aminobutyrique », Wikipédia. 12-déc-2018.
- [10] S. Kimoto, H. H. Bazmi, et D. A. Lewis, « Lower Expression of Glutamic Acid Decarboxylase 67 in the Prefrontal Cortex in Schizophrenia: Contribution of Altered Regulation by Zif268 », *Am J Psychiatry*, vol. 171, n° 9, p. 969-978, sept. 2014.
- [11] « Données biologiques de la schizophrénie | Psychiatrie ». [En ligne]. Disponible sur: http://psychiatrie.free-h.fr/psychoses/donnees-biologiques-schizophrenie.html. [Consulté le: 27-sept-2018].
- [12] S. Canetta *et al.*, « Elevated Maternal C-Reactive Protein is Associated with Increased Risk of Schizophrenia in a National Birth Cohort », *Am J Psychiatry*, vol. 171, n° 9, p. 960-968, sept. 2014.
- [13] F. S. Bersani, A. Minichino, et P. B. Fitzgerald, « Cingulate Cortex in Schizophrenia: its relation with negative symptoms and psychotic onset. A review study. », *Acta Neuropsychiatrica*, p. nono, nov. 2011.
- [14] S. H. Ameis et M. Catani, « Altered white matter connectivity as a neural substrate for social impairment in Autism Spectrum Disorder », *Cortex*, vol. 62, p. 158-181, janv. 2015.
- [15] « I. Causes de la schizophrénie », La schizophrénie et ses traitements, 29-déc-2015. .
- [16] P. Jia, J. Sun, A. Guo, et Z. Zhao, « SZGR: a comprehensive schizophrenia gene resource », *Mol Psychiatry*, vol. 15, n° 5, p. 453-462, mai 2010.
- [17] H. Nawa, H. Sotoyama, Y. Iwakura, N. Takei, et H. Namba, « Neuropathologic Implication of Peripheral Neuregulin-1 and EGF Signals in Dopaminergic Dysfunction and Behavioral Deficits Relevant to Schizophrenia: Their Target Cells and Time Window », *Biomed Res Int*, vol. 2014, 2014.
- [18] V. A. McKusick, « Mendelian Inheritance in Man and Its Online Version, OMIM », Am J Hum Genet, vol. 80, n° 4, p. 588-604, avr. 2007.
- [19] J. Hall, S. Trent, K. L. Thomas, M. C. O'Donovan, et M. J. Owen, « Genetic Risk for Schizophrenia: Convergence on Synaptic Pathways Involved in Plasticity », *Biological Psychiatry*, vol. 77, n° 1, p. 52-58, janv. 2015.
- [20] J.-R. Lin, Y. Cai, Q. Zhang, W. Zhang, R. Nogales-Cadenas, et Z. D. Zhang, « Integrated Post-GWAS Analysis Sheds New Light on the Disease Mechanisms of Schizophrenia », *Genetics*, vol. 204, n° 4, p. 1587-1600, déc. 2016.

- [21] « Identification d'un mécanisme moléculaire commun à la schizophrénie et au trouble bipolaire », *Salle de presse | Inserm*, 11-oct-2017. [En ligne]. Disponible sur: https://presse.inserm.fr/identification-dun-mecanisme-moleculaire-commun-a-la-schizophrenie-et-au-trouble-bipolaire/29694/. [Consulté le: 24-sept-2018].
- [22] Q. Wang *et al.*, « SNAP25 is associated with schizophrenia and major depressive disorder in the Han Chinese population », *J Clin Psychiatry*, vol. 76, n° 1, p. e76-82, janv. 2015.
- [23] J. M. Gálvez, D. A. Forero, D. J. Fonseca, H. E. Mateus, C. Talero-Gutierrez, et A. Velez-van-Meerbeke, « Evidence of association between SNAP25 gene and attention deficit hyperactivity disorder in a Latin American sample », *Atten Defic Hyperact Disord*, vol. 6, n° 1, p. 19-23, mars 2014.
- [24] Jean-Noël Missa, « Naissance de la psychiatrie biologique ». 14-sept-2018.
- [25] « Mode d'action des antipsychotiques atypiques | Psychiatrie ». [En ligne]. Disponible sur: http://psychiatrie.free-h.fr/psychotropes/mode-daction-des-antipsychotiques-atypiques-2.html. [Consulté le: 04-oct-2018].
- [26] Le dictionnaire Vidal 2017. .
- [27] D. Vital Durand C. Le Jeunne, *Dorosz Guide pratique des médicaments 36ème édition*, 2017^e éd. Maloine.
- [28] T. S. Stroup et N. Gray, « Management of common adverse effects of antipsychotic medications », *World Psychiatry*, vol. 17, n° 3, p. 341-356, oct. 2018.
- [29] S. Leucht, C. Corves, D. Arbter, R. R. Engel, C. Li, et J. M. Davis, « Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis », *Lancet*, vol. 373, n° 9657, p. 31-41, janv. 2009.
- [30] C. Rummel-Kluge *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*, vol. 123, n° 2-3, p. 225-233, nov. 2010.
- [31] « Clozapine, Diabetes Mellitus, Weight Gain, and Lipid Abnormalities: A Five-Year Naturalistic Study | American Journal of Psychiatry ». [En ligne]. Disponible sur: https://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.157.6.975?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed. [Consulté le: 04-oct-2018].
- [32] B. J. Kinon, C. J. Kaiser, S. Ahmed, M. D. Rotelli, et S. Kollack-Walker, « Association Between Early and Rapid Weight Gain and Change in Weight Over One Year of Olanzapine Therapy in Patients with Schizophrenia and Related Disorders »:, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 25, n° 3, p. 255-258, juin 2005.
- [33] G. Kimura *et al.*, « Antipsychotics-Associated Serious Adverse Events in Children: An Analysis of the FAERS Database », *Int J Med Sci*, vol. 12, n° 2, p. 135-140, janv. 2015.
- [34] G. Désaméricq, F. Schürhoff, I. Macquin-Mavier, A.-C. Bachoud-Lévi, et P. Maison, « Use of Antipsychotics: A Study from the French National Insurance Healthcare System Database », *Pharmacology & Pharmacy*, vol. 06, p. 411, 2015.
- [35] A. Oteri *et al.*, « Prescribing pattern of antipsychotic drugs during the years 1996–2010: a population-based database study in Europe with a focus on torsadogenic drugs », *Br J Clin Pharmacol*, vol. 82, n° 2, p. 487-497, août 2016.
- [36] M. C. Bret, P. Bret, A. Pariente, et A. Fourier-Réglat, « The use of Atypical antipsychotics in French psychiatric hospitals », *Pharmacy World & Science*, vol. 29, n° 5, p. 551-556, août 2007.
- [37] T. Diatta *et al.*, « Patterns and frequency of atypical antipsychotic prescribing in psychiatric medical centers: a cross-sectional national survey », *Fundamental & Clinical Pharmacology*, vol. 21, n° 4, p. 371-378, août 2007.
- [38] Patrick Juignet, « Les neuroleptiques ». [En ligne]. Disponible sur: https://psychisme.org/Therapeutique/Neuroleptiques.html#mozTocld981992. [Consulté le: 28-févr-2019].
- [39] « Électrocardiographie », Wikipédia. 18-sept-2018.
- [40] « Long QT Syndrome Knowledge Base: Diagnosis & Evaluation: Electrocardiogram ». [En ligne]. Disponible sur: https://lqts.research.chop.edu/ecg.php. [Consulté le: 03-janv-2019].

- [41] Shanan Khairi, « Electrocardiogramme (ECG) éléments d'interprétation », Wikimedecine. [En ligne]. Disponible sur: https://www.wikimedecine.fr/Electrocardiogramme_(ECG)_- __%C3%A9I%C3%A9ments_d%27interpr%C3%A9tation. [Consulté le: 20-sept-2018].
- [42] « Phénomène électrique et automatisme cardiaque », Le Pacemaker, 11-janv-2014. .
- [43] « A. Le fonctionnement électrique du coeur ». [En ligne]. Disponible sur: http://tpe-1ere9s.e-monsite.com/pages/iii-les-elements-de-la-frequence-cardiaque-lies-a-l-heredite/cette-putain-de-physique-qui-m-a-pris-10h-a-comprendre-et-a-rediger.html. [Consulté le: 09-sept-2019].
- [44] « Syndrome du QT long », Wikipédia. 27-août-2018.
- [45] « TROUBLES GRAVES DU RYTHME VENTRICULAIRE, MORTS SUBITES ET NEUROLEPTIQUES PDF ». [En ligne]. Disponible sur: https://docplayer.fr/16115324-Troubles-graves-du-rythme-ventriculaire-morts-subites-et-neuroleptiques.html. [Consulté le: 03-janv-2019].
- [46] K. Titier et al., « Atypical Antipsychotics », Drug-Safety, vol. 28, n° 1, p. 35-51, janv. 2005.
- [47] W. A. Ray, C. P. Chung, K. T. Murray, K. Hall, et C. M. Stein, « Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death », *New England Journal of Medicine*, vol. 360, n° 3, p. 225-235, janv. 2009.
- [48] S. H. L. Thomas et E. R. Behr, « Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes », *Br J Clin Pharmacol*, vol. 81, n° 3, p. 420-427, mars 2016.
- [49] « Bazett formula LITFL Medical Blog Medical Eponym Library », Life in the Fast Lane LITFL Medical Blog, 02-mars-2019. .
- [50] « Torsades de pointes médicamenteuses. CH Bel Air.pdf ». .
- [51] S. Castelletti *et al.*, « A wearable remote monitoring system for the identification of subjects with a prolonged QT interval or at risk for drug-induced long QT syndrome », *Int. J. Cardiol.*, vol. 266, p. 89-94, sept. 2018.
- [52] « CredibleMeds :: For Healthcare Providers ». [En ligne]. Disponible sur: https://crediblemeds.org/healthcare-providers/. [Consulté le: 31-juill-2019].
- [53] F. D. Ponti, E. Poluzzi, A. Cavalli, M. Recanatini, et N. Montanaro, « Safety of Non-Antiarrhythmic Drugs that Prolong the QT Interval or Induce Torsade de Pointes: An Overview », *Drug Safety*, vol. 25, n° 4, p. 263-286, 2002.
- [54] B. Darpo, « Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes », *European Heart Journal Supplements*, vol. 3, p. K70-K80, sept. 2001.
- [55] « IMAJ | The Israel Medicine Association Journal | Volume , Number 3, March 2005 | Torsade de Pointes in Patients on Chronic Amiodarone Treatment: Contributing Factors and Drug Interactions ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.ima.org.il/MedicineIMAJ/viewarticle.aspx?year=2005&month=03&page=163. [Consulté le: 31-juill-2019].
- [56] C. V. Etchegoyen, G. A. Keller, S. Mrad, S. Cheng, et G. Di Girolamo, « Drug-induced QT Interval Prolongation in the Intensive Care Unit », *Curr Clin Pharmacol*, vol. 12, n° 4, p. 210-222, 2017.
- [57] E. Poluzzi *et al.*, « Pro-Arrhythmic Potential of Oral Antihistamines (H1): Combining Adverse Event Reports with Drug Utilization Data across Europe », *PLoS One*, vol. 10, n° 3, mars 2015.
- [58] E. Poluzzi, E. Raschi, D. Motola, U. Moretti, et F. De Ponti, « Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System », *Drug Saf*, vol. 33, n° 4, p. 303-314, avr. 2010.
- [59] J.-L. Démolis, F. Vacheron, S. Cardus, et C. Funck-Brentano, « Effect of single and repeated oral doses of telithromycin on cardiac QT interval in healthy subjects », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 73, n° 3, p. 242-252, mars 2003.
- [60] J. C. Hancox, M. Hasnain, W. V. R. Vieweg, M. Gysel, M. Methot, et A. Baranchuk, « Erythromycin, QTc interval prolongation, and torsade de pointes: Case reports, major risk factors and illness severity », *Ther Adv Infect Dis*, vol. 2, n° 2, p. 47-59, avr. 2014.
- [61] R. K. Albert et J. L. Schuller, « Macrolide Antibiotics and the Risk of Cardiac Arrhythmias », Am J Respir Crit Care Med, vol. 189, no 10, p. 1173-1180, mai 2014.
- [62] P. B. Iannini, « Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval », *Expert Opin Drug Saf*, vol. 1, n° 2, p. 121-128, juill. 2002.

- [63] Z. Desta, T. Kerbusch, et D. A. Flockhart, « Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pimozide in healthy poor and extensive metabolizers of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 65, n° 1, p. 10-20, janv. 1999.
- [64] J. C. Hancox, M. Hasnain, W. V. R. Vieweg, E. L. B. Crouse, et A. Baranchuk, « Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, torsade de pointes, and regulatory issues: A narrative review based on the study of case reports », *Ther Adv Infect Dis*, vol. 1, n° 5, p. 155-165, oct. 2013.
- [65] J. Kang, L. Wang, X.-L. Chen, D. J. Triggle, et D. Rampe, « Interactions of a Series of Fluoroquinolone Antibacterial Drugs with the Human Cardiac K+ Channel HERG », *Mol Pharmacol*, vol. 59, n° 1, p. 122-126, janv. 2001.
- [66] V. N. Tholakanahalli, A. Potti, J. F. Hanley, et A. D. Merliss, « Fluconazole-induced torsade de pointes », *Ann Pharmacother*, vol. 35, n° 4, p. 432-434, avr. 2001.
- [67] M. Khazan et A. S. Mathis, « Probable case of torsades de pointes induced by fluconazole », *Pharmacotherapy*, vol. 22, n° 12, p. 1632-1637, déc. 2002.
- [68] P. K. Honig, D. C. Wortham, K. Zamani, D. P. Conner, J. C. Mullin, et L. R. Cantilena, « Terfenadine-ketoconazole interaction. Pharmacokinetic and electrocardiographic consequences », *JAMA*, vol. 269, n° 12, p. 1513-1518, mars 1993.
- [69] R. Castillo, R. P. Pedalino, N. El-Sherif, et G. Turitto, « Efavirenz-associated QT prolongation and Torsade de Pointes arrhythmia », *Ann Pharmacother*, vol. 36, n° 6, p. 1006-1008, juin 2002.
- [70] B. D. Anson *et al.*, « Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors », *Lancet*, vol. 365, n° 9460, p. 682-686, févr. 2005.
- [71] M. Boffito *et al.*, « Effect of a Modified Saquinavir/Ritonavir Dosing Regimen with Lower Dose Lead-In Phase on QTc Interval, Pharmacokinetics, Antiviral Activity and Safety in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients », *Drugs R D*, vol. 15, n° 1, p. 141-153, mars 2015.
- [72] A. M. Abdelhady *et al.*, « Efavirenz inhibits the human ether-a-go-go related current (hERG) and induces QT interval prolongation in CYP2B6*6*6 allele carriers », *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 27, n° 10, p. 1206-1213, oct. 2016.
- [73] E. Z. Soliman *et al.*, « Boosted protease inhibitors and the electrocardiographic measures of QT and PR durations », *AIDS*, vol. 25, n° 3, p. 367-377, janv. 2011.
- [74] J. Duan *et al.*, « Anticancer drugs-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death: current evidence and future research perspectives », *Oncotarget*, vol. 9, n° 39, p. 25738-25749, mai 2018.
- [75] J. Field *et al.*, « Effect of Chronic Domperidone Use on QT Interval: A Large Single Center Study », J. Clin. Gastroenterol., févr. 2019.
- [76] E. D. Ehrenpreis, G. Roginsky, A. Alexoff, et D. G. Smith, « Domperidone is Commonly Prescribed With QT-Interacting Drugs: Review of a Community-based Practice and a Postmarketing Adverse Drug Event Reporting Database », *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 51, n° 1, p. 56-62, 2017.
- [77] S. Bor, M. Demir, O. Ozdemir, et K. Yuksel, « A meta-analysis on the cardiac safety profile of domperidone compared to metoclopramide », *United European Gastroenterol J*, vol. 6, n° 9, p. 1331-1346, nov. 2018.
- [78] E. Ellidokuz et D. Kaya, « The effect of metoclopramide on QT dynamicity: double-blind, placebo-controlled, cross-over study in healthy male volunteers », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 18, n° 1, p. 151-155, juill. 2003.
- [79] S. B. Freedman, E. Uleryk, M. Rumantir, et Y. Finkelstein, « Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and postmarketing analysis », *Ann Emerg Med*, vol. 64, n° 1, p. 19-25.e6, juill. 2014.
- [80] J.-H. Lee, Y.-H. Park, J.-T. Kim, C.-S. Kim, et H.-S. Kim, « The effect of sevoflurane and ondansetron on QT interval and transmural dispersion of repolarization in children », *Paediatr Anaesth*, vol. 24, n° 4, p. 421-425, avr. 2014.
- [81] D. Obal, D. Yang, et D. I. Sessler, « Perioperative doses of ondansetron or dolasetron do not lengthen the QT interval », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 89, no 1, p. 69-80, janv. 2014.

- [82] M. Al Harbi, D. Al Rifai, H. Al Habeeb, F. Wambi, G. Geldhof, et V. Dimitriou, « A CASE OF GRANISETRON ASSOCIATED INTRAOPERATIVE CARDIAC ARREST », *Middle East J Anaesthesiol*, vol. 23, n° 4, p. 475-478, févr. 2016.
- [83] M. Rochoy, M. Auffret, J. Béné, S. Gautier, et Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance, « [Antiemetics and cardiac effects potentially linked to prolongation of the QT interval: Case/non-case analysis in the national pharmacovigilance database] », Rev Epidemiol Sante Publique, vol. 65, n° 1, p. 1-8, févr. 2017.
- [84] K. A. Funk et J. R. Bostwick, « A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs », *Ann Pharmacother*, vol. 47, n° 10, p. 1330-1341, oct. 2013.
- [85] A. Ojero-Senard *et al.*, « A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors », *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 234, n° 20, p. 3075-3081, oct. 2017.
- [86] H. L. Leonard *et al.*, « Electrocardiographic changes during desipramine and clomipramine treatment in children and adolescents », *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, vol. 34, n° 11, p. 1460-1468, nov. 1995.
- [87] D. Kao et al., « Trends in Reporting Methadone-Associated Cardiac Arrhythmia, 1997–2011 », Ann Intern Med, vol. 158, n° 10, p. 735-740, mai 2013.
- [88] A. J. Muzyk, A. Rayfield, J. Y. Revollo, H. Heinz, et J. P. Gagliardi, « Examination of Baseline Risk Factors for QTc Interval Prolongation in Patients Prescribed Intravenous Haloperidol », *Drug Saf*, vol. 35, n° 7, p. 547-553, juill. 2012.
- [89] M. T. Blom *et al.*, « Differential Changes in QTc Duration during In-Hospital Haloperidol Use », *PLoS One*, vol. 6, n° 9, sept. 2011.
- [90] R. N. M. Maddala, A. J. Ashwal, M. S. Rao, et R. Padmakumar, « Chronic lithium intoxication: Varying electrocardiogram manifestations », *Indian J Pharmacol*, vol. 49, n° 1, p. 127-129, 2017.
- [91] K. Asim, Y. Selman, Y. Suleyman, K. Ozgur, B. Ozlem, et E. Gokhan, « Heart Attack in the Course of Lithium Overdose », *Iran Red Crescent Med J*, vol. 18, n° 7, juin 2016.
- [92] Y. Chen *et al.*, « Electrocardiographic changes caused by lithium intoxication in an elderly patient », *Springerplus*, vol. 5, janv. 2016.
- [93] E. Poluzzi *et al.*, « Antipsychotics and Torsadogenic Risk: Signals Emerging from the US FDA Adverse Event Reporting System Database », *Drug Saf*, vol. 36, n° 6, p. 467-479, juin 2013.
- [94] E. Raschi *et al.*, « Torsadogenic Risk of Antipsychotics: Combining Adverse Event Reports with Drug Utilization Data across Europe », *PLoS One*, vol. 8, n° 11, nov. 2013.

Annexes:

Annexe 1

Classe chimique	DCI	Récepteurs bloqués					
		D1	D2	Alpha	Hist	Musc	5-HT
Phénothiazines	Chlorpromazine	++	+++	+++	++	++	+
	Fluphénazine	+	+++	++	++	++	+
	Lévomépromazine	+	++	+	++	?	+
	Cyaménazine	+	+	+	++	+	-
	Propériciazine		++	+	++	+	+
Phénothiazines pipérazinées	Fluphénazine		++	+	++	+	+
	Pipotiazine		++	+	++	+	+
Butyrophénones	Halopéridol	+	+++	±	+	±	+
	Penfluridol	++	++	+	+		+
	Pipampérone	++	++		++		
Thioxanthènes	Flupenthixol	++	+++	++	-	-	++
	Clopenthixol	+	+++	++	-	-	++
Proche des butyrophénones	Pimozide	-	+++	-	-	-	+
Benzamides substitués	Sulpiride		+++	-	-	-	-
	Amisulpiride		+++	-	-	-	-
			D3 ++				
	Tiapride		+++		-		+
	Sultopride		+++		++		5HT2 ++
			D3 ++				
Benzisoxazoles	Rispéridone		++	+			5HT2A +
Dibenzo- oxazépines	Loxapine		++				5HT2A +
Dibenzodiazépine s	Olanzapine		++				++
	Clozapine	+	++	+++	++	++	+++

Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 « Les neuroleptiques » - M. Wolf - Mise à jour : juillet 2011

Annexe 2

Signal scores for antipsychotics-associated neuroleptic malignant syndrome.

Antipsychotics	N	PRR	ROR	IC	EBGM
		(<u>1</u> 2)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
Haloperidol	8	26.92 (174.0)*	27.98 (13.77, 42.18)*	2.71 (1.72, 3.71)*	22.97 (12.11)*
Olanzapine	3	5.74 (7.5)*	5.81 (1.86, 9.77)*	1.21 (-0.31, 2.73)	2.27 (0.83)
Quetiapine	8	17.62 (109.2)*	18.30 (9.02, 27.59)*	2.55 (1.56, 3.54)*	15.03 (6.97)*
Clozapine	N.A.				
Ziprasidone	N.A.				
Risperidone	10	10.28 (75.0)*	10.76 (5.70, 15.83)*	2.41 (1.52, 3.31)*	8.15 (3.79)*
Aripiprazole	14	29.54 (357.0)*	31.64 (18.36, 44.92)*	3.30 (2.53, 4.07)*	26.82 (16.85)*

N: the number of co-occurrences. N.A.: Not Available

PRR: the proportional reporting ratio, ROR: the reporting odds ratio, IC: the information component, EBGM: the empirical Bayes geometric mean. CI: the confidence interval (two-sided for ROR and IC, and one-sided for EBGM).

An asterisk (*) indicates a statistically significant association, i.e., the adverse events are detected as signals.

Annexe 3

Signal scores for antipsychotics-associated QT prolongation.

Antipsychotics	N	PRR	ROR	IC	EBGM
		(χ2)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
Haloperidol	2	1.41 (0.0)	1.41 (0.35, 2.47)	0.06 (-1.72, 1.84)	0.97 (0.31)
Olanzapine	1	0.40 (0.4)	0.40 (0.06, 0.75)	-1.19 (-3.46, 1.08)	0.40 (0.09)
Quetiapine	3	1.39 (0.1)	1.39 (0.45, 2.33)	0.15 (-1.36, 1.66)	1.05 (0.41)
Clozapine	N.A.				
Ziprasidone	15	27.83 (353.1)*	28.25 (16.86, 39.64)*	3.32 (2.59, 4.05)*	25.07 (16.02)*
Risperidone	9	1.95 (3.3)	1.96 (1.02, 2.90)*	0.76 (-0.16, 1.68)	1.65 (0.94)
Aripiprazole	3	1.33 (0.1)	1.33 (0.43, 2.20)	0.11 (-1.40, 1.62)	1.02 (0.39)

N: the number of co-occurrences. N.A.: Not Available

PRR: the proportional reporting ratio, ROR: the reporting odds ratio, IC: the information component, EBGM: the empirical Bayes geometric mean. CI: the confidence interval (two-sided for ROR and IC, and one-sided for EBGM).

An asterisk (*) indicates a statistically significant association, i.e., the adverse events are detected as signals.

Annexe 4

Signal scores for antipsychotics-associated leukopenia

Antipsychotics	N	PRR	ROR	IC	EBGM
		(<u>7</u> 2)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
Haloperidol	N.A.				
Olanzapine	2	0.82 (0.0)	0.83 (0.21, 1.45)	-0.44 (-2.22, 1.34)	0.69 (0.22)
Quetiapine	11	5.25 (33.6)*	5.30 (2.92, 7.68)*	1.89 (1.05, 2.73)*	3.77 (2.19)*
Clozapine	8	18.15 (111.3)*	18.30 (9.07, 27.52)*	2.56 (1.57, 3.54)*	15.33 (27.65)*
Ziprasidone	N.A.				
Risperidone	9	2.00 (3.6)	2.01 (1.04, 2.98)*	0.79 (-0.13, 1.71)	1.68 (0.96)
Aripiprazole	2	0.91 (0.0)	0.91 (0.23, 1.59)	-0.35 (-2.13, 1.43)	0.74 (0.24)

N: the number of co-occurrences. N.A.: Not Available

PRR: the proportional reporting ratio, ROR: the reporting odds ratio, IC: the information component, EBGM: the empirical Bayes geometric mean. CI: the confidence interval (two-sided for ROR and IC, and one-sided for EBGM).

An asterisk (*) indicates a statistically significant association, i.e., the adverse events are detected as signals.

Annexe 5

Signal scores for antipsychotic-associated suicide attempt.

Antipsychotics	\mathbf{N}	PRR	ROR	IC	EBGM
		(<u>2</u>)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
Haloperidol	5	9.36 (29.4)*	9.47 (3.91, 15.03)*	1.84 (0.63, 3.06)*	4.65 (1.75)
Olanzapine	10	10.69 (78.3)*	10.96 (5.84, 16.08)*	2.44 (1.55, 3.32)*	8.56 (3.97)*
Quetiapine	6	7.36 (26.9)*	7.46 (3.33, 11.60)*	1.84 (0.72, 2.96)*	4.03 (1.79)
Clozapine	N.A.				
Ziprasidone	1	4.80 (0.4)	4.81 (0.67, 8.94)	0.34 (-1.94, 2.62)	1.15 (0.25)
Risperidone	13	7.45 (66.5)*	7.69 (4.41, 10.96)*	2.30 (1.51, 3.08)*	5.75 (3.24)*
Aripiprazole	4	4.68 (8.2)*	4.72 (1.76, 7.69)*	1.28 (-0.06, 2.62)	2.36 (1.00)

N: the number of co-occurrences. N.A.: Not Available

PRR: the proportional reporting ratio, ROR: the reporting odds ratio, IC: the information component, EBGM: the empirical Bayes geometric mean. CI: the confidence interval (two-sided for ROR and IC, and one-sided for EBGM).

An asterisk (*) indicates a statistically significant association, i.e., the adverse events are detected as signals.

Annexe 6

Analyse de disproportionnalité des antihistaminiques dans les cas d'allongement de l'intervalle QT / TdP.

	Cas de TdP; QT; QTa	ROR	CI inférieur	CI supérieur	Cas sans médicaments AZCERT ou médicaments CV concomitants
alimemazine	0; 2; 3	9.14	3,75	22.28	2
azélastine	0; dix	n/a	n/a	n/a	1
la cétirizine	13; 4; 9	3,36	2,28	4,96	18
desloratadine	0; 2, 5	3,20	1,52	6.74	5
dexchlorphéniramine	5; 5; 2	7.00	3,94	12.41	2
diphénhydramine	6; 4; 16	1,99	1,35	2,92	12
la doxylamine	0; 0; 1	n / a	n / a	n / a	1
Ebastine	0; dix	n / a	n / a	n / a	1
épinastine	1; 0; 0	n / a	n / a	n / a	0
la fexofénadine	2; 2; 8	4.03	2,28	7.13	5
kétotifène	0; 0; 4	2,87	1,07	7,69	2
lévocétirizine	0; 0; 3	2 . 63	0.84	8.19	3
loratadine	17; 4; 5	4,79	3,25	7.07	8
la méclozine	1; 0; 0	n/a	n/a	n/a	0
mépyramine	0; 0; 1	n/a	n/a	n/a	1
la prométhazine	2; 2; 5		0.91	3.39	1
rupatadine	1; 0; 4	347.30	93.24	1293.68	0

NOTES: en italique, ROR non significatif sur le plan statistique; na = nombre de cas <3; TdP = Torsades de Pointes, QT = allongement symptomatique du QT, QTa = allongement asymptomatique du QT.

Annexe 7

Drugs	Effect of QT	TdP	References
Classic drugs	<u> </u>		
Arsenic Trioxide	37% with 30–60 ms↑, 35% with > than 60 ms↑	+	[23, 26, 27]
Anthracycline	9.56 ms†in doxorubicin therapy	+	[32]
Tamoxifen	Dose related	possible	[34]
Platinum compounds	6.25% in cisplatin treatment, no data for oxaliplatin treatment	+ (oxaliplatin)	[36, 38, 39]
5-fluorouracil (5-FU)	Significant increases in QTmax and QTd were observed as early as 24 h after 5-FU treatment	-	[40]
Cesium chloride	QT prolongation usually occurs with total cesium intakes of 6 g/day	+	[41–44]
Molecularly-targeted dr	ugs		
Trastuzumab	Prolongs QT interval with long-term treatment (12 weeks)	-	[46]
HDAC inhibitors	36% with vorinostat treatment	+ (vorinostat and depsipeptide)	[49–52]
Rituximab(possible)	1 case report	possible	[67]
TKIs	Varieties of TKIs could lead to QT interval prolongation.	-	[54-61, 84-90]
CA4P	23.3% QTc prolongation	-	[71]
BRAF inhibitors	Vemurafenib and Dabrafenib	-	[74, 91]
Eribulin	a minor prolongation of QTc	-	[92]
Bortezonib	2 of 11 patients showed QT interval prolongation	+	[93]

Annexe 8

Aliments	Portion standard	Energie en portion standard	Potassium en portion standard
	g	kcal	mg
Pomme de terre cuite au four, chair et peau	1 petite pomme de terre (143)	128	738
Jus de pruneaux en conserve	1 tasse (256)	182	707
Jus de carotte en conserve	1 tasse (236)	94	689
Pâte de tomate	1/4 tasse (65,5)	54	664
Feuilles de betterave cuites	1/2 tasse (74,5)	19	654
Haricots blancs en conserve	1/2 tasse (90)	149	595
Jus de tomates en conserve	1 tasse (243)	41	556
Yaourt nature, sans gras ou faible en gras	8 oz (245)	127–143	531-579
Purée de tomates	1/2 tasse (125)	48	549
Patate douce cuite au four	1 moyen (119)	103	542
Jus d'orange frais	1 tasse (248)	112	496
Thon, albacore, cuit	3 oz (57)	118	484
Bananes	1 moyen (118)	105	422
Lait écrémé	1 tasse (245)	83	382
Panais, bouilli	1/2 tasse (80,5)	55	296
Pois verts bouillis	1/2 tasse (82,5)	37	217
Maïs. bouilli. iaune doux	1/2 tasse (79)	72	162

Monteil, Cyril

LES COMORBIDITES CARDIAQUES ASSOCIEES

AUX NEUROLEPTIQUES ET LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS.

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie Université de Picardie Jules Verne

2019

Résumé

Ma thèse s'articule autour des troubles cardiaques au cours de la prise de neuroleptiques et les principaux facteurs de survenus de ces troubles sont physiologique (syndrome du QT long) et médicamenteux (association des neuroleptiques à d'autres traitements torsadogènes). J'ai pu

répertorier de nombreuses classes médicamenteuses torsadogène présentant une interaction potentiellement mortelle lorsqu'elles sont associées aux neuroleptiques. Il existe différents mécanismes torsadogènes, le plus répandu est le blocage des canaux potassiques lors de la phase

de repolarisation allongeant l'intervalle QT, c'est ce mécanisme qui intervient dans les troubles cardiaques associés aux neuroleptiques.

Au sein de la famille des antipsychotiques, chaque neuroleptique possède son propre potentiel torsadogène. Le risque cardiaque varie donc en fonction du médicament choisi, c'est pourquoi il est important de déterminer lequel de ces médicaments présente le plus de risque afin que le pharmacien soit compétent dans sa prise en charge de patient atteint de maladie psychiatrique.

Mots clés: neuroleptiques, antipsychotiques, troubles cardiaques, torsades de pointe, médicaments torsadogènes.

Abstract

My thesis revolves around cardiac disorders during the taking of neuroleptics and the main factors of occurrence of these disorders are physiological (long QT syndrome) and medicated (combinaison of neuroleptics with other treatments). I have been able to identify many drugs

classes with potentially life-threatening interactions when associated with neuroleptics. There are different mechanisms, the most common is the blockage of potassium channels during repolarization phase prolonging the QT interval, it is this mechanism that intervenes in the

cardiac disorders associated with neuroleptics. In the antipsychotic's family each neuroleptic has its own potential for TDP. The cardiac risk therefore varies depending on the drugs chosen, which is why it's important to determine which of these drugs present the most risk so that the pharmacist is competent in his care of patient with psychiatric illness.

Key words: neuroleptics, antipsychotics, cardiac disorders, torsades de pointe, twisted drugs.

Jury

Président

Mme Sylvie Baltora

Membres

Mr Jean-marc Chillon

Mme Nathalie Beringer