Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 02 mars 2023 à POITIERS
par Madame FOUCAULT Emilie

Effets indésirables des antipsychotiques :
Etat des lieux des recommandations de suivi chez le patient adulte
& proposition d'un protocole

Composition du jury :

Président : Monsieur DUPUIS Antoine
Professeur de pharmacie clinique, Université de Poitiers

Membres : Madame BERNARD Alizée
Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur ELIOT Guillaume
Docteur en pharmacie

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 02 mars 2023 à POITIERS
par Madame FOUCAULT Emilie

Effets indésirables des antipsychotiques :
Etat des lieux des recommandations de suivi chez le patient adulte
& proposition d'un protocole

Composition du jury :

Président : Monsieur DUPUIS Antoine
Professeur de pharmacie clinique, Université de Poitiers

Membres : Madame BERNARD Alizée
Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur ELIOT Guillaume
Docteur en pharmacie

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

• • COUET William, pharmacie clinique
• • DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
• • FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
• • MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
• • RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

• • BODET Charles, microbiologie
• • CARATO Pascal, chimie thérapeutique
• • FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
• • GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
• • IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
• • OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
• • PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
• • RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
• • SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

• • BARRA Anne, immuno-hématologie
• • BINSON Guillaume, pharmacie clinique
• • THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

• • BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
• • BON Delphine, biophysique
• • BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
• • BUYCK Julien, microbiologie
• • CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
• • DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
• • DELAGE jacques, biomathématiques, biophysique
• • FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
• • GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
• • GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
• • HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
• • INGRAND Sabrina, toxicologie
• • MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
• • PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
• • PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
• • RIOUX-BILAN Agnès, biochimie **– Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
• • TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
• • THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
• • WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

• • DELOFFRE Clément, pharmacien
• • ELIOT Guillaume, pharmacien
• • HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

• • DEBAIL Didier, professeur certifié

Remerciements

Au Président du jury, Monsieur le Professeur Antoine Dupuis, je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse. Merci pour la qualité de votre enseignement, qui m'a donné l'envie d'exercer le métier de pharmacien d'officine.

A mon Directeur de thèse, Monsieur Guillaume Eliot, merci pour ton aide précieuse et ton implication. Ta disponibilité et ton soutien m'ont été indispensables, je te remercie pour la richesse de tes conseils, en tant que maître de stage, maître de thèse et confrère.

A Alizée Bernard, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, merci pour ton implication et ta joie de vivre.

A Madame Anne-Laure Bretagnolle, merci d'avoir fait de moi une pharmacienne et de m'avoir inspiré le modèle d'un bon pharmacien. C'est un plaisir et une chance de travailler avec toi.

A toute l'équipe de la Pharmacie de Provence, Angélique, Bénédicte, Françoise, Laurence et Marine, merci pour l'accueil que vous m'avez fait au sein de l'équipe et pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises et me transmettez encore. C'est un plaisir de travailler avec vous.

A mes parents et ma sœur Julie, je vous remercie de m'avoir toujours soutenue et encouragée dans mes études. Merci pour votre présence indispensable et votre amour. J'espère vous rendre fiers. Je vous aime.

A mes beaux-parents, Marc et Claudie, je vous remercie pour votre soutien indéfectible années après années ainsi que pour votre profonde bienveillance, j'ai beaucoup de chance de vous avoir.

A Aïda et Constance, merci d'avoir fait compter mes années d'étude parmi les plus belles de ma vie. Merci d'être des amies si précieuses.

A Mégane, merci de m'avoir accompagnée dans la rédaction de ma thèse et d'avoir été source de motivation dans bien des domaines.

A Erol, merci pour tes précieux conseils, pour ton soutien, pour ta bonne humeur. Merci de faire partie de ma vie.

A Estelle, Juliette, Léa et Tiphaine qui ont parsemé ces années d'études de moments inoubliables, merci d'avoir rendu cette sixième année plus légère.

A Baptiste, merci pour ces 8 années passées à tes côtés et celles à venir, pour ton soutien sans faille dans les études et dans la vie. Merci pour ton écoute, ta patience et ta compréhension. Je suis fière de toi et de ce que tu accomplies, je t'aime.

A Hygie, sans qui cette thèse aurait sûrement été rédigée un peu plus vite. Merci d'être le petit soleil de ma vie.

Liste des abréviations

AFBPN : Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMPc : Adénosine MonoPhosphate Cyclique

Amryc : Association des Maladies Héréditaires de Rythme Cardiaque

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

ATC : classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

AZCERT : Arizona Center for Education and Research on Therapeutics

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4

DT2 : Diabète de Type 2

ECG : Electrocardiogramme

FDA : Food and Drug Administration

GABA : Gamma-aminobutyric acid

HAS : Haute autorité de Santé

HDL : high density lipoprotein

HTA : HyperTension Artérielle

IDE : Infirmiers diplômés d'Etat

IDF : International Diabetes Federation

Ikr : Inwardly Rectifying k^+

IMC : Indice de Masse Corporelle

LDL : low density lipoprotein

LEPR : Récepteur de la Leptine

NCEP ATP III : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SISA : Société Interprofessionnelle de Soins Ambulatoires

TdP : Torsade de Pointe

VMAT : Vesicular monoamine transporter

Table des matières

Remerciements 5

Liste des abréviations 7

Introduction 11

Première partie 13

I/ Les antipsychotiques 13

1) Historique 13

1.1) Prémices des traitements de la psychose : seconde partie du XIX° siècle et première partie XX° siècle 13

1.2) Deuxième partie du XX° siècle 16

1.3) Les classifications au fil des années 19

2) Classification actuelle 22

2.1) Classification chimique : classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) 22

2.2) Classification clinique 25

3) Mécanismes d'action des antipsychotiques 28

3.1) Rappels 29

3.2) Neuroleptiques classiques 33

3.3) Neuroleptiques atypiques 34

II/ Principaux effets indésirables des Neuroleptiques 35

1) Le syndrome métabolique 36

1.1) Définition et conséquences 36

1.2) Les antipsychotiques et leur impact sur l'apparition d'un syndrome métabolique 38

2) L'obésité 41

2.1) Définition 41

2.2) Les antipsychotiques et leur impact sur l'apparition de l'obésité 42

3) Le diabète de type II 44

3.1) Définition 44
3.2) Les antipsychotiques et leur impact sur l'apparition du diabète de type II 45
4) La dyslipidémie 48
4.1) Définition 48
4.2) Les antipsychotiques et leur impact sur l'apparition de dyslipidémie 49
5) Les effets indésirables cardiaques 51
5.1) Définitions 52
5.2) Les neuroleptiques et l'apparition d'événements cardiaques 55
6) Le syndrome extra-pyramidal 58
7) L'hyperprolactinémie 58
8) L'ostéoporose 61
9) La dysfonction sexuelle 62
Deuxième partie 66
I/ Contexte et objectifs 66
II/ Méthodologie 68
1) Diffusion du questionnaire 68
2) Recherche des recommandations existantes 69
III/ Résultats 71
1) Résultats du questionnaire 71
2) Proposition de protocole de suivi 72
2.1) Proposition de tableau de suivi 72
2.2) Proposition de bilan pré instauration 79
3) Proposition de fiche patient 82
IV/ Discussions 86
Conclusion 88
Références 90
Table des illustrations 97

Introduction

La consommation de médicaments psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques, neuroleptiques et hypnotiques) en France est l'une des plus importantes d'Europe[1].

La tendance à l'augmentation de la consommation de médicaments traitant des troubles mentaux s'est renforcée avec la crise sanitaire. En effet, ces deux dernières années, plusieurs enquêtes ont été menées afin de faire un bilan de l'impact de la crise du COVID-19 sur la consommation de médicaments. L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé) a publié une étude en 2021 sur l'usage des médicaments de ville en France durant cette pandémie et a observé que sur les quatre premiers mois de 2021, il y avait notamment eu une accentuation des délivrances de médicament antipsychotiques (hausse déjà observée en 2020)[2].

Ces dernières décennies ont vu l'essor de l'utilisation des antipsychotiques de deuxième génération, limitant des effets indésirables bien connus des neuroleptiques de première génération comme les troubles moteurs. Néanmoins ces neuroleptiques, pour certains, accentuent le risque de survenue de troubles métaboliques, d'événements cardiaques et d'autres effets indésirables pouvant être limités par un suivi accru. C'est pourquoi il est crucial de mettre en place un protocole de suivi médical pour les patients sous antipsychotiques afin de surveiller l'apparition d'effets secondaires.

Les recommandations dans le domaine du suivi des traitements neuroleptiques sont très insuffisantes. De nombreuses études publiées ces dernières années nous permettent à l'heure actuelle de regrouper les connaissances nécessaires afin d'établir un protocole plus précis selon les molécules utilisées. En effet, le protocole publié par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en 2010 est très général et ne prend pas en compte la variabilité de risque entre les molécules.

[1] (La mutualité française, 2021)
[2] (ANSM, Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 : point de situation jusqu'au 25 avril 2021, 2021)

En juillet 2021, l'assurance maladie[3] a publié les chiffres des dépenses moyennes en 2019 par patient pour chaque groupe de pathologies ou épisode de soins. On apprend notamment dans ce document que la dépense affectée à la prise en charge du diabète a en effet augmenté de 4,4 % entre 2018 et 2019 versus 3,3 % entre 2017 et 2018 et moins de 3 % les années précédentes.

Il est donc dans l'intérêt du système de soin français de mettre en place un protocole plus précis afin de limiter aux maximum l'apparition de nouveaux cas de diabètes et autres pathologies cardio-métaboliques dus aux antipsychotiques.

Cette thèse vise à proposer un protocole de suivi médical pour les patients sous traitement antipsychotique en prenant en compte leurs facteurs de risques, afin de détecter de manière précoce l'apparition éventuelle d'effets indésirables.

[3] (Sécurité sociale, 2021)

Première partie

I/ Les antipsychotiques

1) Historique

1.1) Prémices des traitements de la psychose : seconde partie du XIX° siècle et première partie XX° siècle

Avec les débuts de la psychiatrie, qui prend corps comme spécialité médicale à part entière au cours du XIXème siècle, émergent les premiers traitements destinés aux patients atteints de « folie » jusque-là enfermés dans des asiles afin de les tenir à l'écart de la société et de contenir leurs pulsions violentes.

Avant la découverte des neuroleptiques dans les années 1950, les traitements utilisés pour la prise en charge du patient psychiatrique consistaient à mettre en place une contention chimique[4] grâce à l'emploi de multiples méthodes :

➔ La narcothérapie, consistait à plonger le patient dans un état sub-comateux pendant plusieurs heures par jour. Pour arriver à cette fin on utilisait alors diverses molécules :

- Les opiacés : premiers psychotropes utilisés dans la narcothérapie par voie orale ou par voie injectable dans le cas d'une agitation violente.
- Le chloral : initialement préconisé dans la prise en charge du delirium tremens, il est devenu, du fait de son efficacité dans ce domaine, le traitement sédatif de référence des années 1850 jusqu'au début du XX° siècle. Il était surtout apprécié pour la durée de son effet sédatif très supérieure à celle de la morphine. A l'heure actuelle les propriétés mutagènes et irritantes du chloral (provoquant en effet des ulcérations cutanées ou gastriques) sont parfaitement connues, raisons de son abandon.

[4] (Alexandre Baratta, 2010)

- Le sulfonal, le trional, le paraldéhyde et le somnal regroupaient des effets plutôt similaires. Dénués de propriétés dépressives sur les fonctions cardiaque ou respiratoire, ils étaient surtout prescrits lorsqu'une contre-indication aux opiacés ou au chloral rendait impossible l'utilisation de ces derniers chez le patient.
- Le bromure de potassium, dont l'administration était fréquente mais potentiellement létale car provoquait un bromisme aigu : syndrome confusionnel, urines rouges puis anurie totale et déshydratation aiguë, entrainant le décès.
- Le bromure de lithium
- Les atropiniques : la scopolamine a été l'une des premières molécules à être utilisée, suivie par la duboisine. Mais leur utilisation fut rapidement restreinte compte tenu de leurs nombreux effets indésirables : accoutumance rapide avec toxicomanie et action dénutritive avec états de cachexie des malades traités par duboisine.

➔ Les traitements à action cardiovasculaire :

● Le nitrite d'amyle : vasodilatateur, son utilisation était basée sur une théorie stipulant que la mélancolie résultait d'un « empêchement » de la force vitale. On supposait alors qu'un grand afflux sanguin au cerveau rééquilibrerait le mental.

● La digitaline : bradycardisante, donc utilisée pour calmer l'agitation des sujets maniaques. Elle était très mal tolérée, donnant des troubles digestifs et des syndromes confusionnels sévères.

➔ Les barbituriques : ils firent leur apparition au début des années 1900 et supplantèrent rapidement toutes les molécules citées précédemment. Le Véronal (Barbital®) fut le premier barbiturique mis sur le marché. Pour pratiquer la narcothérapie, on introduisit les cures de sommeil avec barbituriques. Les malades pouvaient dormir jusqu'à 20 heures par jour et une cure était classiquement prescrite pour une dizaine de jours.

➔ Les traitements par sels minéraux : les premiers essais avec le chlorure de calcium puis le chlorure de manganèse furent des échecs mais un traitement toujours efficace actuellement fut développé : les sels de lithium.

➔ L'association des sels d'or à la pyrothérapie consistait en une injection d'huile soufrée tous les 4 à 6 jours pour déclencher un accès de fièvre, suivi d'injection de sels d'or.

➔ Le traitement par matériel biologique :

- La lactothérapie (injection de lait entre les deux omoplates)
- L'hématoporphyrine : son administration visait à ramener à la normale les taux de calcium et de potassium sanguins car jugés présents en quantité excessive dans les psychoses.
- Thérapeutique hémoplacentaire : s'appuyait sur la croyance que le sang des femmes enceintes (contenant des hormones circulantes stimulant la croissance fœtale notamment la « gravidane ») avait un effet bénéfique sur les psychoses.
- Transfusion de sang
- Transfusion de sérum intrarachidien

➔ Les traitements de chocs : la plupart de ces traitements visaient à provoquer un choc.

- La malariathérapie : les chocs thermiques consistaient en l'impaludation des patients pour obtenir 10 à 12 accès palustres hyperthermiques avant de contrôler les accès par la quinine. L'efficacité clinique avérée sur l'état des patients paralytiques a permis au Docteur Von Jauregg d'obtenir un prix Nobel de physiologie et de médecine en 1927.
- La sismothérapie chimique : l'insulinothérapie et le Cardiazol® (pentylènetétrazol). L'insulinothérapie partait de l'hypothèse d'un antagonisme entre l'épilepsie et la schizophrénie. Des doses importantes d'insuline sont administrées aux patients psychiatriques afin d'obtenir un coma, puis des convulsions. On appelait ce traitement les cures de Sakel (du nom du psychiatre austro-hongrois Manfred Sakel, inventeur de cette technique).

Dans le même temps, en Hongrie, on met en place la sismothérapie chimique au Cardiazol®. On utilisait une injection d'huile camphrée (remplacée plus tard par le Cardiazol® dont le délai d'action est plus rapide) pour provoquer une crise d'épilepsie. La sismothérapie chimique, abandonnée, a conduit à une méthode toujours employée de nos jours : l'électro convulsivothérapie.

- Le choc acétylcholinique : consistait à injecter un agoniste cholinergique pour déclencher une crise entraînant un arrêt cardiaque d'une dizaine de secondes.

Ces traitements étaient divers mais limités à une sédation sans aucun effet antipsychotique. Aucune évolution du trouble mental n'était observée hormis une aggravation dans certains cas.

1.2) Deuxième partie du XX° siècle

1.2.1) Découverte des premiers neuroleptiques

Jusqu'aux années 1950, force est de constater que les soignants étaient impuissants face aux pathologies psychiatriques ; l'unique solution étant de sédater le patient.

Au début des années 1950, Henri Laborit, chirurgien des Armées en poste au Val-de-Grâce, menait des recherches sur l'utilisation d'antihistaminiques de synthèse dans la prévention du choc opératoire. Il obtint des laboratoires Rhône-Poulenc au début des années 50 le 4560RP. Le désintéressement provoqué par cette molécule mena Henri Laborit à penser qu'elle pourrait être utile en psychiatrie et demanda à des psychiatres du Val-de-Grâce de la tester sur des patients psychiatriques.

Pierre Deniker et Jean Delay, médecins de l'hôpital Sainte-Anne, ayant eu vent des résultats encourageants de Henri Laborit, mirent en place un protocole en 1952 : une monothérapie de 4560RP administrée quotidiennement à une posologie de 75 à 150mg. Après 4 semaines, la démonstration était faite : le Largactil® (chlorpromazine) fut le premier médicament commercialisé capable de diminuer l'ensemble des symptômes psychotiques.

Par sa découverte, elle marque le passage d'une psychiatrie déshumanisée à une psychiatrie thérapeutique.[5]

La chlorpromazine est le premier médicament d'une nouvelle famille : les neuroleptiques. D'autres molécules suivront de près : à la fin des années 1950, l'halopéridol (ou R1625, tel que nommé par le laboratoire Janssen) fut introduit après sa découverte par Paul Janssen alors à la recherche d'un antagoniste de l'amphétamine. C'est après l'avoir testé sur le fils d'un médecin belge souffrant d'une crise avec symptômes de schizophrénie paranoïde et bouffées délirantes que Paul Janssen eut la preuve de son efficacité.

Les premiers essais cliniques sur l'halopéridol ont été menés en Belgique notamment par le Docteur Bobon puis le Docteur Paquay, médecin directeur de l'asile de Dave. Ce dernier a été le premier à affirmer que l'halopéridol avait des effets anti délirants et anti hallucinatoires.

Malgré le manque de données statistiques, d'études, la notion d'évidence clinique a permis d'avoir la certitude de l'efficacité de l'Haldol®.

Dans les années 1960, il est rendu disponible dans la plupart des pays européens, puis en Amérique quelques années plus tard.

La synthèse de la chlorpromazine, de l'halopéridol puis celle des autres neuroleptiques qui ont suivi, a permis une meilleure maîtrise de l'agitation psychomotrice. Les neuroleptiques ont modifié de manière radicale l'atmosphère des hôpitaux psychiatriques et ont permis le développement de soins psychiatriques extra hospitaliers.[6]

Les découvertes successives des différentes molécules et de leurs effets induits ont par ailleurs permis une meilleure connaissance de la neurochimie cérébrale notamment grâce aux travaux du Docteur A. Carlsson, qui montre en 1962 l'action antagoniste dopaminergique des molécules dites neuroleptiques, parmi lesquelles on peut compter l'halopéridol.

1.2.2) Emergence des neuroleptiques atypiques

C'est à la fin des années 1960 qu'est découverte la clozapine. Du fait de la survenue de cas mortels d'agranulocytoses, elle fut controversée pendant un temps et quasi abandonnée.

[5] (Thomas, 2013)
[6] (Missa, 2010)

C'est le docteur J. Kane qui eut l'idée de tester la molécule dans le cadre d'un protocole incluant uniquement des patients psychiatriques non répondeurs aux chimiothérapies usuelles. Ainsi, il a été démontré que la clozapine n'était pas équivalente à l'halopéridol, étant donnée son efficacité là où ce dernier était un échec.

A une époque où les soignants se basaient sur la présence d'effets extrapyramidaux pour conclure à l'efficacité de la molécule, le contraire fut démontré.

La clozapine a ouvert la voie à une nouvelle catégorie de médicaments : les antipsychotiques atypiques (car induisant peu d'effets extrapyramidaux). D'autres ont suivi : la rispéridone, l'olanzapine, l'aripiprazole, la quétiapine. Une diminution des effets extra pyramidaux est notée ainsi qu'une action plus évidente sur l'ensemble des symptômes psychotiques, y compris les symptômes émotionnels.

In fine, deux grandes classes de neuroleptiques ont été établies : les neuroleptiques classiques (inaugurée par le Largactil®) et les neuroleptiques atypiques (dont fait partie la clozapine commercialisée sous le nom de Leponex®).

De plus, l'effet dépressogène des neuroleptiques classiques (surtout l'Haldol®) entraînait beaucoup de suicides chez les schizophrènes alors que les antipsychotiques atypiques démontraient un effet favorable sur l'humeur. Le Zyprexa®, Risperdal®, Abilify®, Xeroquel® ont été les premiers à apporter la preuve d'un effet thymorégulateur similaire à celui des sels de lithium et autres médicaments considérés comme thymorégulateurs.

Certains antipsychotiques atypiques, grâce à leur action dépressive, repoussent les limites des indications qui furent longtemps celles des neuroleptiques.

La classe des antipsychotiques atypiques a donc constitué une avancée majeure dans la prise en charge du patient psychotique, mais elle a également éveillé la vigilance sur certains effets indésirables faisant l'objet d'une plus grande attention que précédemment, à commencer par le risque de torsade de pointe, qui est un effet de classe, tout comme les perturbations métaboliques qui s'observent dès les 1ères semaines de traitement.

1.3) Les classifications au fil des années

La multiplicité des molécules découvertes au fil de la seconde moitié du XX° siècle a conduit à établir des classifications selon différents critères[7].

Lambert et Revol, en 1960, ont proposé une classification d'ensemble des neuroleptiques selon un axe allant d'un pôle sédatif à un pôle incisif (ou antipsychotique). Le terme « incisif » était employé dans le sens où l'antipsychotique permettait de « couper » les symptômes positifs que sont les hallucinations ou le délire.[8] Les neuroleptiques situés le plus à gauche sont surtout actifs sur l'anxiété et l'agitation ; en revanche les neuroleptiques situés le plus à droite sont plus actifs sur les manifestations délirantes des psychoses.[9] Ces médicaments de l'extrémité droite sont toutefois ceux qui engendrent le plus d'effets secondaires extrapyramidaux.

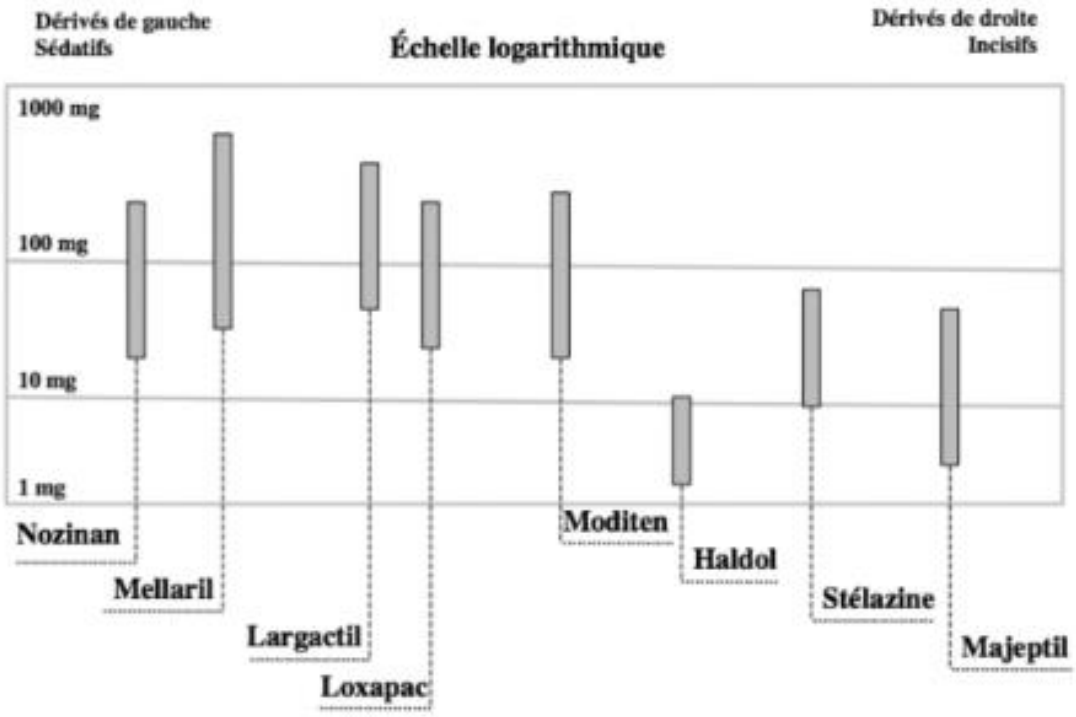


Figure 1 : classification de Lambert et Revol en 1960 (Lalonde, 2015)

[7] (Thomas, 2013)
[8] (N. Franck, 2005)
[9] (Senon, 2002-2003)

Quinze ans plus tard, Deniker et Ginestet établissent leur propre classification tout en conservant un modèle biaxial : d'un côté les effets sédatifs et de l'autre les effets désinhibiteurs. Le terme « désinhibiteur » est employé car il avait été observé que certaines molécules pouvaient entraîner une reprise d'initiative motrice et psychique. A ces deux effets principaux, les auteurs ajoutent des effets latéraux : c'est-à-dire que les neuroleptiques situés au milieu auront une action thérapeutique avec des effets secondaires modérés.

Au fil des années cette classification a évolué pour, *in fine*, aboutir à une classification en quatre groupes répartis selon un axe allant du pôle sédatif au pôle désinhibiteur. Les sédatifs ont des effets végétatifs importants, les moyens ont des effets thérapeutiques et indésirables plus modérés, les polyvalents ont une action sédative et diminuent également les hallucinations, les désinhibiteurs ont des effets neurologiques puissants associés à leurs effets thérapeutiques.

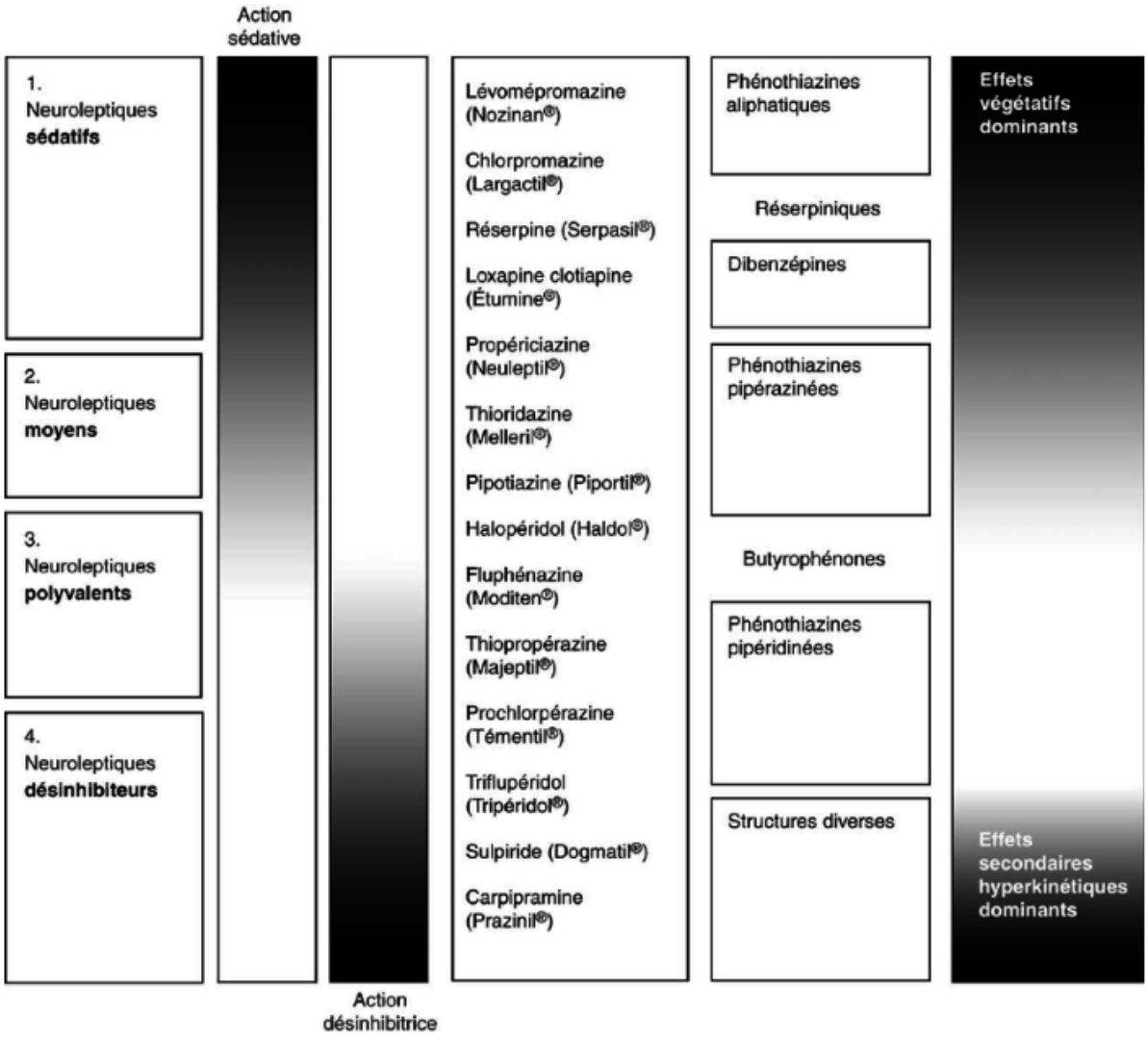


Figure 2 : classification clinique des neuroleptiques selon Deniker et Ginestet (N. Franck, 2005)

Bobon, sur la même période, établit sa propre classification suivant un modèle en étoile à six branches, représentant les différents effets des molécules représentées et dont la longueur est en corrélation avec l'intensité de l'effet produit.

Les 6 branches de l'étoile sont identifiées comme suit :

- AD : anti-délirant
- AA : anti autistique
- AT : ataraxique
- AM : anti-maniaque
- AL : adrénolytiques
- EP : extrapyramidaux

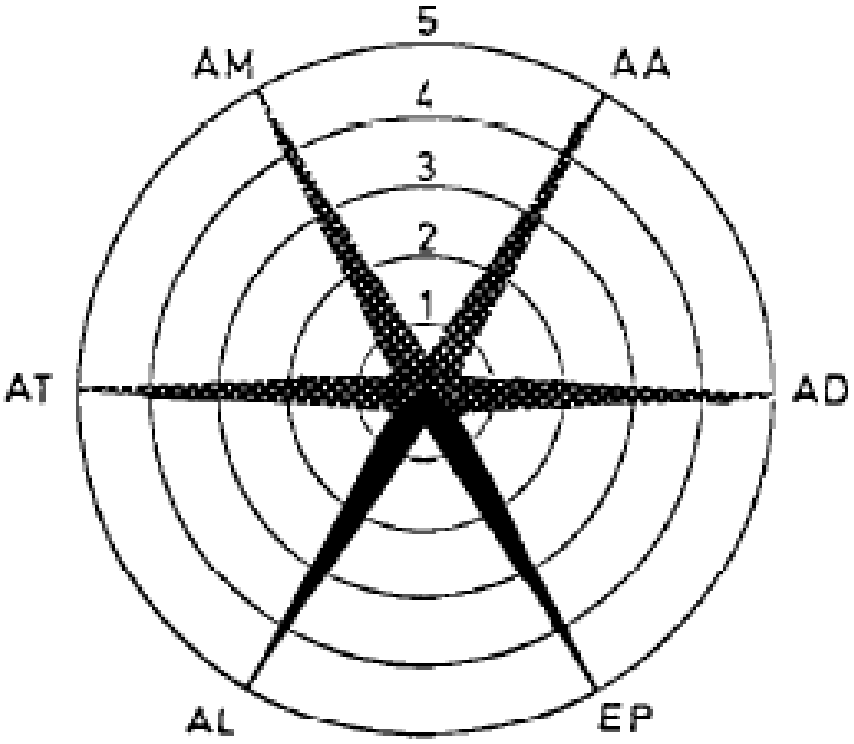


Figure 3 : classification des neuroleptiques selon Bobon (J. Bobon, 1972)

2) Classification actuelle

Les différentes classifications historiques ont aujourd'hui été remplacées par 2 types de classification : une classification selon les structures chimiques des molécules (la classification ATC) et une classification plus clinique, regroupant les antipsychotiques selon leurs propriétés observées.

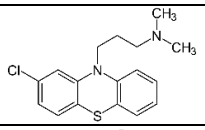
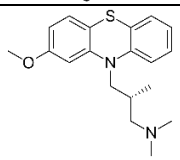
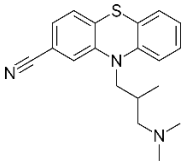
2.1) Classification chimique : classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique)

Dans le système de classification ATC, les substances actives sont classées selon une hiérarchie à cinq niveaux différents. Le système répertorie quatorze principaux groupes anatomiques/pharmacologiques ou 1ers niveaux. Chaque groupe principal ATC est divisé en 2èmes niveaux qui pourraient être des groupes pharmacologiques ou thérapeutiques[10].

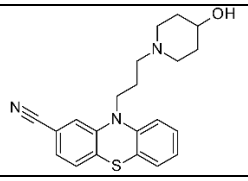
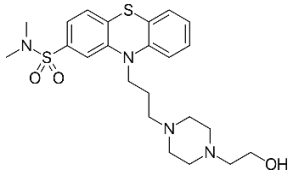
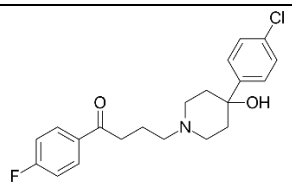
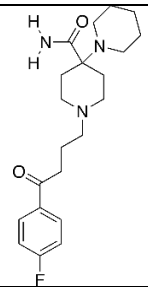
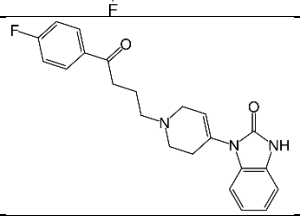
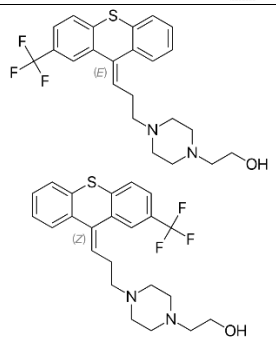
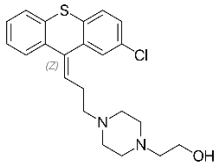
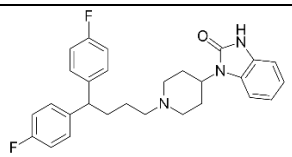
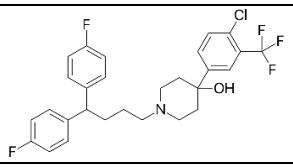
Les 3èmes et 4èmes niveaux sont des sous-groupes chimiques, pharmacologiques ou thérapeutiques et le 5ème niveau est la substance chimique proprement dite.

Les antipsychotiques constituent la classe N05A : N pour système nerveux, 05 pour psycholeptiques et A pour antipsychotiques.

Sont cités ci-dessous dans le tableau 1 les médicaments commercialisés en France.

Classe ATC	Molécule	Structure chimique
N05AA Phénothiazines à chaîne aliphatique	N05AA01 Chlorpromazine (Largactil®)	
	N05AA02 Lévomépromazine (Nozinan®)	
	N05AA06 Cyamémazine (Tercian®)	

[10] (Methodology, 2022)

N05AC Phénothiazines à structure de pipéridine	N05AC01 Propériciazine (Neuleptil®)	
	N05AC04 Pipotiazine (Piportil®)	
N05AD Dérivés de la Butyrophénone	N05AD01 Halopéridol (Haldol®)	
	N05AD05 Pipampérone (Dipiperon®)	
	N05AD08 Dropéridol (Droleptan®)	
N05AF dérivés du Thioxanthène	N05AF01 Flupentixol (Fluanxol®)	
	N05AF05 Zuclopenthixol (Clopixol®)	
N05AG dérivés Diphenylbutylpiperidine	N05AG02 Pimozide (Orap®)	
	N05AG03 Penfluridol (Semap®)	

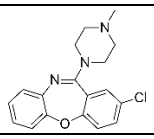
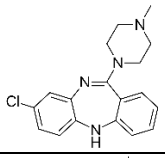
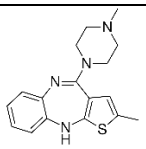
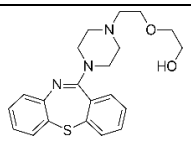
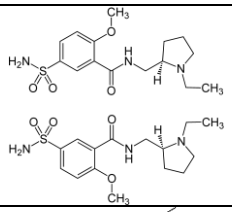
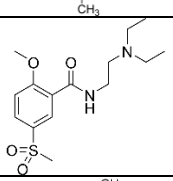
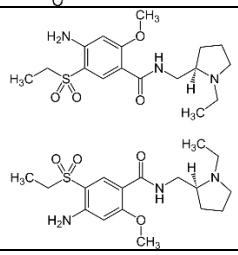
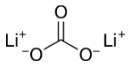
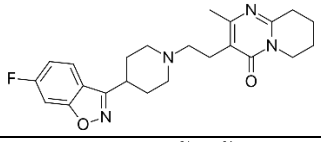
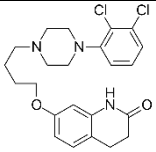
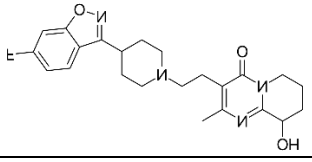
N05AH Diazépines, oxazépines, thiazépines et oxépines	N05AH01 Loxapine (Loxapac®)	
	N05AH02 Clozapine (Leponex®)	
	N05AH03 Olanzapine (Zyprexa®)	
	N05AH04 Quétiapine (Xéroquel®)	
N05AL Benzamides	N05AL01 Sulpiride (Dogmatil®)	
	N05AL03 Tiapride (Tiapridal®)	
	N05AL05 Amisulpride (Solian®)	
N05AN Lithium	N05AN01 Lithium (Téralithe®)	
N05AX autres antipsychotiques (ne pouvant être classés dans les groupes précédents)	N05AX08 Rispéridone (Risperdal®)	
	N05AX12 Aripiprazole (Abilify®)	
	N05AX13 Palipéridone (Xeplion®)	

Tableau 1 : Classification chimique des neuroleptiques commercialisés en France (Methodology, 2022)

2.2) Classification clinique

A sa découverte, la chlorpromazine a permis le traitement de symptômes psychotiques, mais en induisant des effets extrapyramidaux. Ces derniers sont définis comme l'ensemble des troubles provoqués par l'altération du système extrapyramidal : se manifestant essentiellement par des modifications de la tonicité musculaire et de la régulation des mouvements involontaires et automatiques[11]. La clozapine, découverte quelques années plus tard, a permis de démontrer que les effets moteurs n'étaient pas nécessaires pour produire un effet thérapeutique. Cette démonstration a conduit à classer les neuroleptiques en deux catégories selon leur ressemblance avec les effets de la chlorpromazine ou avec ceux de la clozapine.

Dans la littérature, les termes de neuroleptiques classiques ou typiques (dont les effets sont proches de ceux de la chlorpromazine) et atypiques (dont les effets sont proches de ceux de la clozapine) sont souvent utilisés, c'est pourquoi il a été choisi de les employer ici. Toutefois, les termes de « première » et « deuxième » générations, moins fréquents, peuvent également être retrouvés.

2.2.1) Neuroleptiques classiques

Les neuroleptiques classiques sont surtout actifs contre les symptômes dits « positifs » comme les délires et hallucinations, avec néanmoins beaucoup d'effets indésirables pouvant être invalidants.[12,13]

[11] (Garnier, 2012)
[12] (V. Bianchi, 2019)
[13] (Vidal, 2018)

Type d'antipsychotique	Action	Molécules
Antipsychotiques sédatifs	Action sur l'agitation et l'angoisse	Chlorpromazine (Largactil®) Levomepromazine (Nozinan®) Cyamemazine (Tercian®) Flupentixol (Fluanxol®) Zuclopenthixol (Clopixol®) Propericiazine (Neuleptil®) Pipamperone (Dipiperon®) Tiapride (Tiapridal®)
Antipsychotiques anti-productifs	Action sur les délires et hallucinations	Halopéridol (Haldol®) Pipotiazine (Piportil®) Loxapine (Loxapac®) Penfluridol (Semap®) Fluphénazine (Modecate®)
Antipsychotiques anti-déficitaires	Action sur les déficits intellectuels (autisme) et l'apragmatisme	Pimozide (Orap®) Pipotiazine (Piportil®) à faibles doses
Antipsychotiques polyvalent	Action anti-déficitaire à faible dose, antiproductive à forte dose, sédative à très forte dose	Sulpiride (Dogmatil®)

Tableau 2 : classification clinique des neuroleptiques classiques (V. Bianchi, 2019)

2.2.2) Neuroleptiques atypiques

Les neuroleptiques atypiques sont plus efficaces sur les symptômes « négatifs » de la maladie comme les troubles de l'humeur, la démotivation, l'apathie que les autres.

Type d'antipsychotique	Action	Molécules
Antipsychotique atypique	Action sur les symptômes productifs, déficitaires, voire affectifs des schizophrénies	Clozapine (Leponex®) Quétiapine (Xeroquel LP®) Aripiprazole (Abilify®) Rispéridone (Risperdal®) Palipéridone (Xeplion®, Trevicta®) Olanzapine (Zyprexa®) Amisulpride (Solian®)

Tableau 3 : classification clinique des neuroleptiques atypiques (V. Bianchi, 2019)

3) Mécanismes d'action des antipsychotiques

Les aires du cerveau représentées sur le schéma (figure 4) ci-dessous sont celles qui sont mises en cause dans les symptômes d'une psychose ou dans les effets indésirables liés aux antipsychotiques.

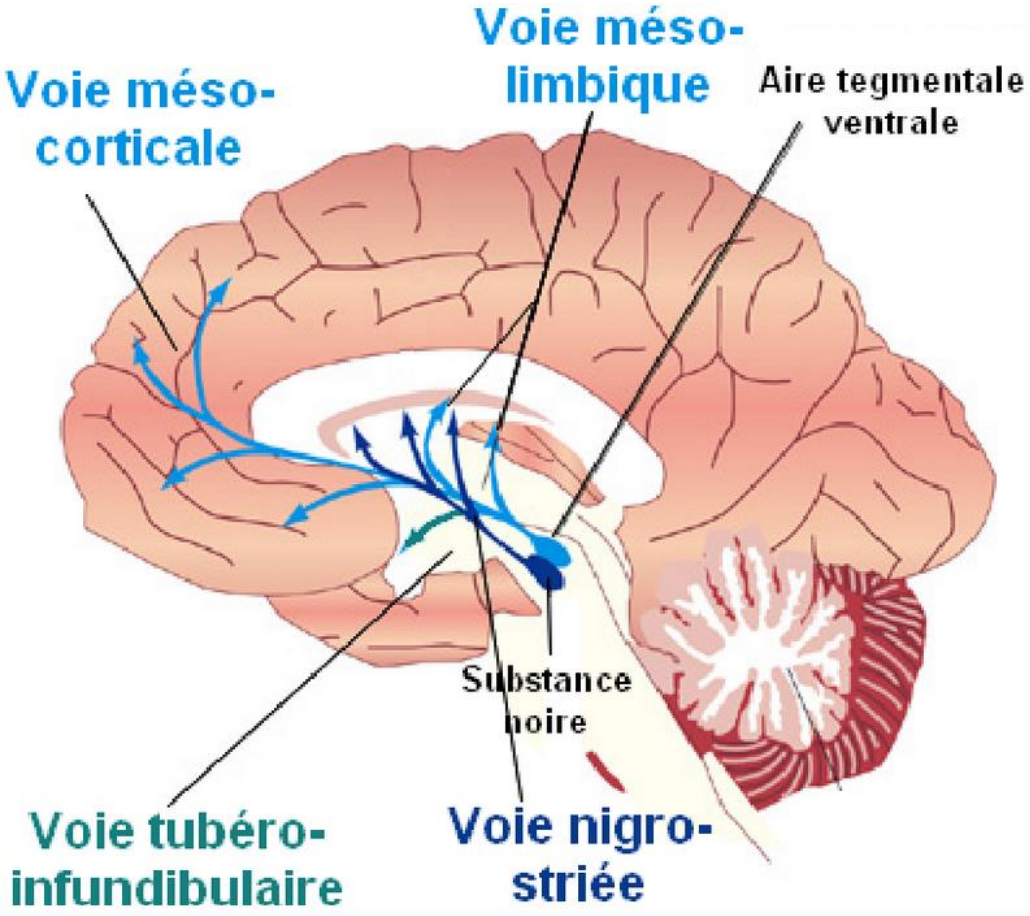


Figure 4 : Représentation schématique des quatre voies dopaminergiques centrales (Delaville, 2011)

La dopamine est le principal neurotransmetteur impliqué dans l'apparition des symptômes d'une psychose[14]. En effet, elle potentialise la voie mésolimbique, aire qui contrôle l'humeur et les émotions. Si elle est hyperactivée, comme dans le cas d'une psychose,

[14] (V. Bianchi, 2019)

des effets productifs (idées délirantes, hallucinations, pensées et réactions inappropriées…) apparaissent.

En revanche, toujours dans le cas d'une psychose, la voie méso corticale est plutôt sous-activée entraînant alors des symptômes déficitaires (indifférence, retrait social, aboulie…).

La voie nigro striée contrôle la motricité. Elle est donc responsable des effets extrapyramidaux (dyskinésie, tremblements, rigidité…) qui, sont des effets indésirables majeurs des neuroleptiques.

La voie tubéro-infundibulaire contrôle, elle, la sécrétion de prolactine et la thermorégulation entraînant des effets neuroendocriniens.

Les neuroleptiques agissent principalement au niveau de la sécrétion de la dopamine, en l'inhibant.

3.1) Rappels

3.1.1) Synthèse de la dopamine

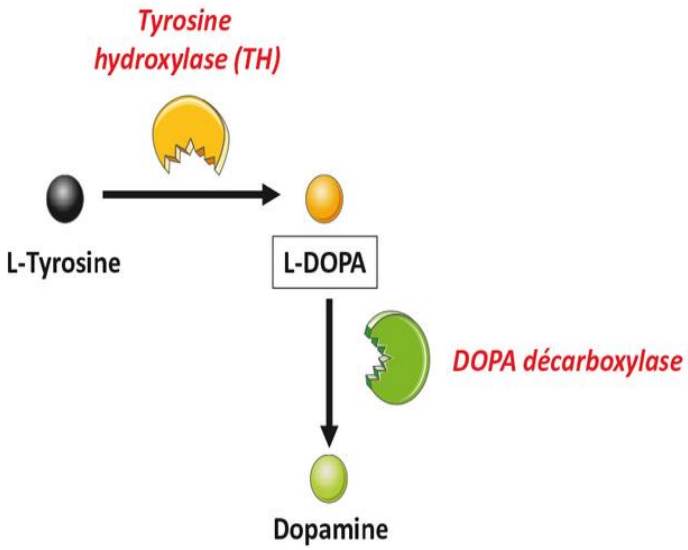


Figure 5 (Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), 2019)

La dopamine est synthétisée à partir de tyrosine dans le cytosol des neurones catécholaminergiques. La tyrosine circulante est transformée en L-DOPA via la tyrosine hydroxylase, puis la L-DOPA est décarboxylée par l'enzyme DOPA décarboxylase pour donner la dopamine[15].

La tyrosine hydroxylase, plus spécifique de la synthèse de la dopamine que les autres enzymes impliquées, se trouve donc être l'étape limitante de ce processus. Une fois synthétisée, la dopamine est stockée dans des vésicules au niveau des terminaisons neuronales via le transporteur VMAT (vesicular monoamine transporter). Enfin, elle est libérée par l'entrée de calcium induite par l'arrivée de potentiels d'action dans les terminaisons synaptiques.

Une fois libérée, la dopamine est soit dégradée soit recaptée par les terminaisons qui l'ont libérée. La recapture est assurée par un transporteur de la membrane plasmique : le transporteur de la dopamine DAT qui représente le principal processus d'inactivation et de recyclage de la dopamine (80%). Alors revenue dans le cytosol, la dopamine est soit dégradée, soit restockée dans les vésicules via VMAT (figure 6).

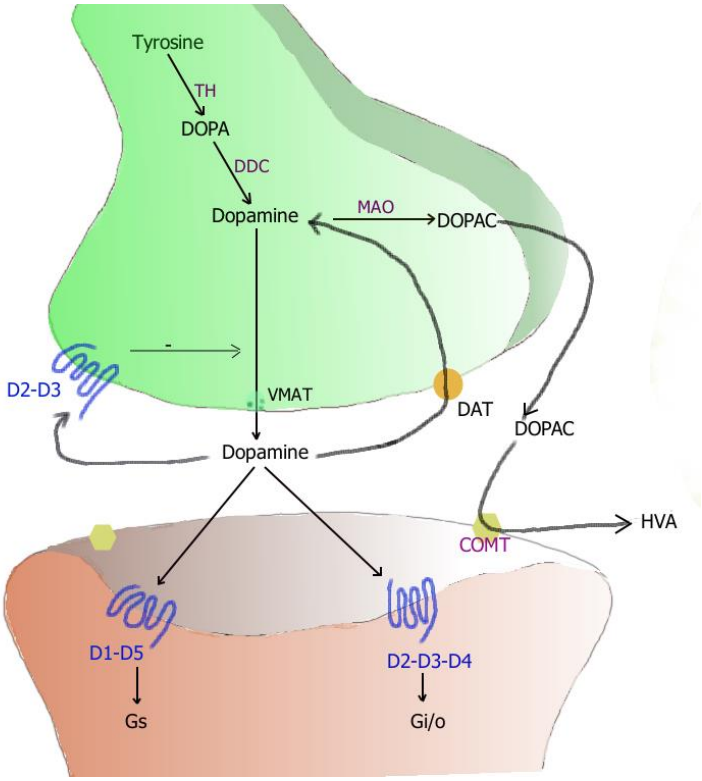


Figure 6 : synapse dopaminergique (Gies, 2009)

[15] (Rana, 2008)

3.1.2) Les récepteurs dopaminergiques

La dopamine agit sur deux classes de récepteurs : « D1-like » et « D2-like » constitués de 7 domaines transmembranaires. Mais on compte en tout cinq classes de récepteurs dopaminergiques :

- Les récepteurs D1 et D5, couplés à une protéine Gs (D1-like)
- Les récepteurs D2, D3 et D4, couplés à une protéine Gi (D2-like)

Les D1-like ont en commun d'être couplés à des protéines G de type Gs (s pour stimulation) qui, une fois activées, augmentent l'activité de l'adénylyl-cyclase et, par conséquent, les taux d'AMPc intracellulaire qui déclenchent de nombreuses réponses métaboliques dépendantes de la protéine kinase A. Les récepteurs D1 sont plus représentés que les récepteurs D5 dans le cerveau surtout dans le striatum, le noyau accumbens, les tubercules olfactifs[16]. Les récepteurs D5 sont exprimés dans l'hippocampe, le noyau mamillaire médian et le noyau parafasciculaire du thalamus.

Les D2-like (D2, D3, D4) sont couplés à une protéine Gi et déterminent la synthèse d'AMPc via l'inhibition de l'adénylate cyclase. Les récepteurs D2 existent aussi comme autorécepteurs (récepteurs localisés sur les corps cellulaires, les dendrites et les terminaisons nerveuses des neurones contribuant à la régulation de la synthèse et la libération du neurotransmetteur). La libération de dopamine inhibe l'activité des neurones dopaminergiques par rétrocontrôle négatif à travers l'activation de ces autorécepteurs.

[16] (Rana, 2008)

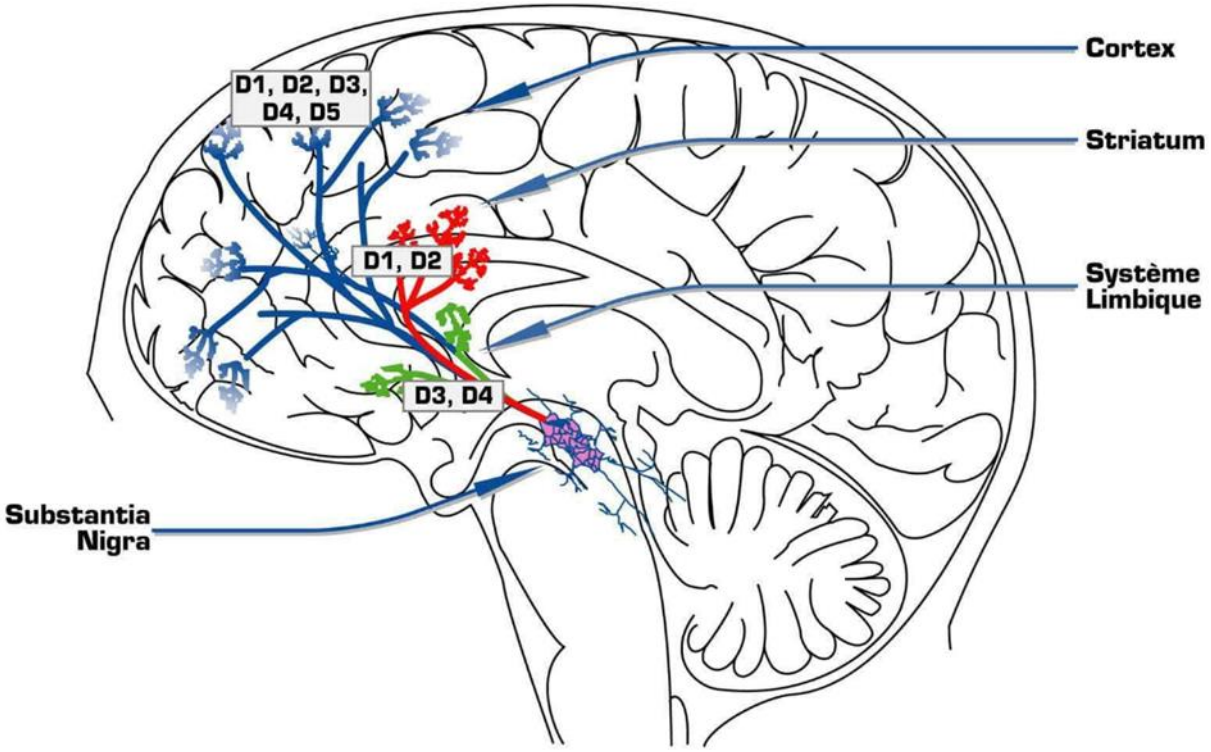


Figure 7 : distribution des récepteurs dopaminergiques cérébraux (CNPM, 2022)

Le récepteur D2, abondamment retrouvé, est présent de manière ubiquitaire, en particulier dans le néostriatum et l'hypophyse, où, lorsqu'il est bloqué, engendre les effets indésirables moteurs et neuroendocriniens des neuroleptiques classiques. C'est son blocage au niveau du système limbique qui explique l'effet thérapeutique des neuroleptiques classiques sur les symptômes productifs et la réduction des hallucinations et du délire. Cependant, ils bloquent également la transmission dopaminergique au niveau des autres zones cérébrales aggravant ainsi potentiellement les symptômes déficitaires et pouvant contribuer au développement de dyskinésies tardives[17].

Les récepteurs D2 sont retrouvés au niveau du striatum, de la substance noire, du noyau accumbens, des tubercules olfactifs, du cortex, où parmi ces zones on pourra retrouver quelques récepteurs D3, présents en moindre quantité. Le récepteur D4 enfin, sera lui retrouvé au niveau de l'amygdale, du cortex, et de l'hippocampe[18].

[17] (Bourin, 2004)
[18] (Yves & Jean-Pierre, 2009)

La dopamine est le principal neurotransmetteur impliqué dans le mécanisme d'action des neuroleptiques. Néanmoins, d'autres éléments jouent un rôle important mais différent selon la classe de neuroleptiques concernée.

3.2) Neuroleptiques classiques

Les récepteurs D2 sont la cible commune des antipsychotiques[19]. Les neuroleptiques vont bloquer l'action de la dopamine sur les récepteurs D2 via un effet antagoniste ou agoniste inverse. Il y a toutefois une variation entre antipsychotiques en termes d'affinité, de pourcentage d'occupation, de vitesse de dissociation, donnant des profils pharmacodynamiques différents.

Pour ce qui est de la voie mésolimbique, la stratégie thérapeutique ici, étant donné son hyper stimulation est d'avoir une action antagoniste post-synaptique D2 afin d'induire une baisse de l'hyperactivité dopaminergique provoquant une diminution des effets productifs. Cependant les effets déficitaires, extrapyramidaux et neuroendocrinaux seront accentués, l'effet antagoniste D2 impactant également les voies mésocorticale, nigrostriée et tubéro-infundibulaire.

La dopamine joue certes un rôle majeur, mais elle n'est cependant pas le seul acteur de la thérapeutique par antipsychotique classique :

Le système noradrénergique est impliqué, via un effet alpha bloquant : responsable d'effets indésirables centraux (sédation) et périphériques (hypotension orthostatique, etc…).

Le système cholinergique entre également en jeu via un effet anti-M1. C'est de là dont viennent les effets indésirables anticholinergiques périphériques (sécheresse buccale, constipation…) et centraux (confusions, délires…). Si un même médicament possède à la fois des propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques (levant le frein sur la libération d'acétylcholine) et muscariniques, la surstimulation cholinergique s'autolimitera et le risque de voir apparaître des effets extrapyramidaux sera moindre. Ainsi, les antipsychotiques ayant

[19] (Thomas, 2013)

des propriétés atropiniques marquées induisent moins d'effets extrapyramidaux que les autres[20].

Le système histaminergique intervient lui aussi, par un effet anti-H1 provoquant notamment sédation, augmentation de l'appétit, prise de poids, etc…

Enfin, le système GABAergique est également impliqué : entraînant une diminution du seuil épileptogène[21]

3.3) Neuroleptiques atypiques

La grande différence entre les neuroleptiques de première génération et ceux de deuxième génération, est l'implication du système sérotoninergique. Chez les neuroleptiques atypiques, il y a un effet anti-5HT2A des neurones dopaminergiques. En temps normal, la sérotonine se fixe sur les récepteurs 5HT2A au niveau des neurones dopaminergiques, entraînant un arrêt de la sécrétion dopaminergique et donc un effet déficitaire. Ainsi, grâce à l'effet anti-5HT2A, la libération dopaminergique reprend et il n'y aura donc plus l'hypo dopaminergie préfrontale retrouvée dans les symptômes déficitaires. On a donc un effet anti-déficitaire.

La fixation conjointe d'un antipsychotique sur les récepteurs D2 et sur les hétérorécepteurs de type 5HT2A localisés sur des neurones dopaminergiques, autolimite le blocage dopaminergique dans les structures où se trouve une forte densité de récepteurs sérotoninergiques. Cette double action expliquerait le moindre risque d'effets extra pyramidaux (moins d'effets sur la voie nigro striée) et la meilleure efficacité sur les symptômes négatifs (moins de blocage cortical dopaminergique) de cette classe.

D'autres pistes vont en direction d'une plus faible affinité des neuroleptiques atypiques ainsi qu'une dissociation plus rapide au niveau des récepteurs D2[22].

[20] (Collège national de pharmacologie médicale, 2022)
[21] (V. Bianchi, 2019)
[22] (Collège national de pharmacologie médicale, 2022)

II/ Principaux effets indésirables des Neuroleptiques

Les patients psychotiques ont un risque de mortalité précoce par rapport à la population générale plus élevé. Leur espérance de vie est réduite de 10 à 25 ans. Cela s'explique par les comorbidités, telles que l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires, le mode de vie malsain notamment par une mauvaise alimentation, un manque d'exercice, une dépendance au tabac, un accès et une utilisation limités aux soins de santé, les suicides... Il a par ailleurs été démontré qu'outre la population générale, les professionnels de santé avaient également des préjugés (attribution des plaintes ou symptômes supplémentaires à la maladie mentale, ignorance des effets secondaire désagréable relatifs aux traitements, principe que les patients ont une mauvaise observance…)[23] sur les patients atteints de schizophrénie limitant encore la qualité des soins qui leur sont apportés.

Etant donné une attention accrue portée aux effets indésirables métaboliques au cours de ces dernières décennies, les neuroleptiques ont eux-mêmes été impliqués pour une part importante dans l'écart de mortalité entre les schizophrènes et la population générale.[24]

Les essais sont essentiels pour identifier les effets observés spécifiques aux médicaments, mais n'impliquent généralement qu'un petit nombre d'individus en bonne santé avec uniquement un suivi à court terme de sorte que la mort est un événement trop rare pour une comparaison statistique.

Par exemple, deux analyses d'une grande base de données de médecine générale du Royaume-Uni ont révélé un risque accru de mortalité pour les personnes traitées avec des neuroleptiques par rapport aux non-utilisateurs de neuroleptiques. Toutefois, le taux de mortalité est plus élevé chez les patients schizophrènes sous placebo que chez ceux sous neuroleptiques. C'est pourquoi la question n'est pas de savoir si l'utilisation des neuroleptiques est à poursuivre ou non, mais comment limiter au maximum la survenue d'effets indésirables liés aux neuroleptiques.

[23] (Kostenko, 2019-2020)
[24] (Donna Ames, 2016)

1) Le syndrome métabolique

Les anomalies métaboliques telles que l'obésité, le diabète et la dyslipidémie augmentent le risque de maladies cardiovasculaires ainsi que d'autres problèmes de santé à long terme.

1.1) Définition et conséquences

Deux définitions sont des références pour caractériser le syndrome métabolique : celle établie par l'OMS, en 1999 et celle du National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), en 2001.

	OMS (1999)	NCEP ATP III (2001)	
Facteurs de risque		**Adultes**	**Adolescents**
	Anomalies de la régulation du glucose (glycémie à jeun, intolérance au glucose ou diabète) *et/ou* Insulinorésistance associée à au moins deux des facteurs de risque suivants	Au moins 3 des facteurs de risque suivants	
Hypertension	⩾ 140/90 mmHg *ou* Traitement antihypertenseur	⩾ 130/85 mmHg *ou* Traitement antihypertenseur	⩾ 90 percentile (Âge, sexe et taille)
Dyslipidémie	TG ⩾ 1,5 g/l *et/ou* HDL-C < 0,35 g/l (H), < 0,39 g/l (F)	TG ⩾ 1,5 g/l HDL-C < 0,4 g/l (H), < 0,5 g/l (F)	TG ⩾ 1,1 g/l HDL-C ⩽ 0,4 g/l (H et F)
Obésité viscérale ou centrale	Rapport tour de taille/tour de hanche > 0,9 (H), > 0,85 (F) *et/ou* IMC > 30 kg/m2	Tour de taille > 102 cm (H), > 88 cm (F)	⩾ 90 percentile (Âge et sexe)
Autres	Vitesse excrétion albumine urinaire ⩾ 20 µg/min *ou* Rapport albumine/créatinine ⩾ 30 mg/g	Glycémie à jeun ⩾ 1,1 g/l	Glycémie à jeun ⩾ 1,1 g/l

Figure 8 : Critères et seuils de diagnostic du syndrome métabolique selon l'OMS et le NCEP ATP III (Didier Junquero, 2005)

Toutefois, en 2005, l'International Diabetes Federation (IDF) met à jour la définition du syndrome métabolique en établissant la sienne, prenant pour point de départ celle du NCEP ATP III. Ainsi, la résistance à l'insuline ne représente plus une composante essentielle, sa mesure étant difficile à prendre dans la pratique clinique quotidienne contrairement à l'obésité abdominale qui est beaucoup plus facile à mesurer[25].

[25] (K. G. M. M. Alberti, 2005)

Selon la nouvelle définition, pour qu'une personne soit définie comme ayant un syndrome métabolique, elle doit présenter une obésité abdominale (en incluant les particularismes ethniques pour établir les valeurs normales) ainsi que deux des quatre facteurs supplémentaires suivant :

- Taux de triglycérides élevé : ≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl)
- HDL-cholestérol réduit : < 1,03 mmol/ l (40 mg/ dl) chez hommes et < 1,29 mmol/l (50 mg/ dl) chez les femmes (ou traitement de ces anomalies lipidiques)
- Tension artérielle élevée (TA systolique ≥ 130 ou TA diastolique ≥ 85mmHg) (ou traitement d'une hypertension déjà diagnostiquée)
- Glycémie à jeun élevée [FPG ≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl)] (ou diabète de type 2 déjà diagnostiqué)

Central obesity	Waist circumference*†—ethnicity specific (see Table 7) plus any two of the following:
Raised triglycerides	≥ 1.7 mmol/l (150 mg/dl) or specific treatment for this lipid abnormality
Reduced HDL-cholesterol	< 1.03 mmol/l (40 mg/dl) in males < 1.29 mmol/l (50 mg/dl) in females or specific treatment for this lipid abnormality
Raised blood pressure	Systolic: ≥ 130 mmHg or Diastolic: ≥ 85 mmHg or treatment of previously diagnosed hypertension
Raised fasting plasma glucose‡	Fasting plasma glucose ≥ 5.6 mmol/l (100 mg/dl) or previously diagnosed Type 2 diabetes If > 5.6 mmol/l or 100 mg/dl, oral glucose tolerance test is strongly recommended but is not necessary to define presence of the syndrome

Figure 9 : Définition du syndrome métabolique selon l'International Diabetes Federation (K. G. M. M. Alberti, 2005)

Le syndrome métabolique peut entraîner de graves conséquences parmi lesquelles on peut citer : maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux), diabète, troubles gynécologiques (dysménorrhées, voire infertilité), maladies du foie pouvant aller jusqu'à la cirrhose, apnées du sommeil[26]… Il est donc primordial de dépister au plus tôt toute anomalie des valeurs (glycémie, tension artérielle, cholestérol…).

[26] (Bichat-Paris-Diderot, s.d.)

Une augmentation, même faible, doit être prise en compte car les anomalies ne sont pas à considérer de manière individuelle. Ainsi, une pré-hypertension associée à un pré-diabète et à un tour de taille un peu au-dessus de la norme doivent être pris au sérieux.

Les facteurs de risque cardiométaboliques classiques (ou facteurs de risques augmentant la probabilité d'être victime d'un accident vasculaire ou de développer un diabète)[27] sont :

- Excès de « mauvais » cholestérol (LDL-cholestérol)
- Tabagisme
- Antécédent d'infarctus du myocarde chez les parents
- Hypertension artérielle
- Diabète

1.2) Les antipsychotiques et leur impact sur l'apparition d'un syndrome métabolique

Il est établi que les antipsychotiques, étant donné leur mécanisme d'action, augmentent l'appétit, entraînent un défaut de satiété, provoquent une augmentation de l'appétence pour les aliments sucrés et riches en graisse. Ils engendrent également une augmentation des prises énergétiques tout en favorisant leur stockage, créent des altérations endocrino-métaboliques, diminuent les dépenses énergétiques et provoquent une sédation ainsi qu'une diminution de l'activité physique[28].

Diverses voies seraient impliquées dans ce phénomène de perturbations métaboliques. Ces voies sont notamment celles impliquant les récepteurs H1, ou bien encore les récepteurs sérotoninergiques qui, via leur blocage, engendrent une augmentation de l'appétit et de la prise alimentaire notamment, comme nous le verrons par la suite dans une partie dédiée (partie 2.2).

D'autres récepteurs, ayant un effet moindre que les mécanismes cités précédemment, sont également impliqués. Parmi eux : les récepteurs cholinergiques muscariniques (M1 et M3 dont

[27] (Bichat-Paris-Diderot, s.d.)
[28] (Duval, 2013)

le blocage a d'ailleurs été associé à la survenue du diabète) ou encore les récepteurs noradrénergiques alpha-1 (dont l'affinité des antipsychotiques pour ces derniers permettrait de prédire l'importance du gain pondéral) et dopaminergiques.

	HAL	CLZ	OLA	QUE	RIS	AMI	ASE	ARI	ZIP	SER
D1	+	++	++	+	+	–	++	+	+	+
D2	+++	+	++	+	+++	+++	++	+++†	+++	+++
5-HT1A	–	+	–	+	+	–	+	+++†	+++	+
5-HT2A	++	++	+++	+	+++	–	+++	+++	+++	+++
5-HT2C	–	++	++	–	++	–	+++	++	++	+++
H1	+	+++	+++	++	++	–	++	++	++	++
Ach-M1	–	+++	+++	+	–	–	–	–	–	–
NA-α1	+	+++	++	+++	+++	–	++	++	+++	+++
Prise de poids	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑(±)	↑	↑(±)	↑(±)	⌀
Dyslipidémie	⌀	↑↑↑	↑↑↑	↑(±)	↑(±)	↑(±)	⌀	⌀	⌀	⌀
Diabète	⌀	↑	↑	↑(±)	↑(±)	↑(±)	?	⌀	⌀	?

AMI : amisulpride ; ARI : aripiprazole ; ASE : asénapine ; CLZ : clozapine ; HAL : halopéridol ; OLA : olanzapine ; QUE : quétiapine ; RIS : rispéridone ; SER : sertindole ; ZIP : ziprasidone. Affinité pour les récepteurs dopaminergiques (D1/D2), sérotoninergiques (5-HT1A/2A/2C), histaminergiques (H1), acétylcholinergiques (Ach-M1), noradrénargiques (NA-α1) : – : absence ; + : faible ; ++ : moyenne ; +++ : forte ; prise de poids, dyslipidémie, diabète : ↑ : faible ; ↑↑ : moyenne ; ↑↑↑ : forte ; ⌀ : absent ; (±) : résultat divergent ; ? : peu d'information disponible ; † : agoniste partiel.

Figure 10 : Récepteurogramme et profil métabolique des antipsychotiques (Duval, 2013)

Plusieurs perturbations métaboliques découlent de la prise de poids liée aux antipsychotiques. En effet, en 2008, Ahmed et al. mènent une étude sur le rapport entre la survenue du syndrome métabolique et le patient sous clozapine[29]. Malgré le fait que l'étude n'ait pas pu déterminer la proportion de patients ayant développé un syndrome métabolique après avoir commencé un traitement par clozapine, il est évident en revanche que tous les patients de l'étude ont pris du poids depuis le début de ce traitement. De plus, il en ressort que les patients qui remplissaient les critères du syndrome métabolique ont pris beaucoup plus de poids que les autres.

Parmi les perturbations métaboliques liées à la prise de poids causée par les antipsychotiques, il y a la perturbation du métabolisme du glucose et celle du métabolisme des lipides (que nous

[29] (M. Ahmed, 2008)

verrons plus en détail dans des parties dédiées (respectivement parties 3.2 et 4.2)). Il y a également des perturbations comme l'augmentation de la leptine.

Cette dernière est une hormone protéique principalement synthétisée par les adipocytes. Proportionnel à la quantité de tissu adipeux, le taux sérique de la leptine augmente donc avec la prise de poids. Elle inhibe au niveau central les effets stimulants de certaines hormones impliquées dans le contrôle de l'appétit. Son action s'étend en périphérie car elle contrôle les activités métaboliques de divers tissus comme le foie, le pancréas et le muscle squelettique, en augmentant l'oxydation des acides gras et la sensibilité à l'insuline.

En quantité normale, la leptine a un effet bénéfique sur le contrôle du poids et l'homéostasie de l'énergie. En revanche, présente en excès dans le sang, ses propriétés s'inversent : altération du métabolisme du glucose, de l'action de l'insuline, de la tension artérielle, de la fonction endothéliale et du bilan lipidique.

Plusieurs données regroupées d'études confirment une association entre neuroleptiques de seconde génération et augmentation de concentration en leptine.

La sécrétion de leptine par les adipocytes peut être directement stimulée en raison de l'hyperprolactinémie induite par le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 hypophysaires par les antipsychotiques.

Pour la rispéridone par exemple, la relation entre l'hyperprolactinémie, l'augmentation de la prise alimentaire et la prise de poids ont été mises en évidence.

2) L'obésité

2.1) Définition

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) estime qu'un adulte est :

- En surpoids quand l'IMC est égal ou supérieur à 25.
- Obèse quand l'IMC est égal ou supérieur à 30.

L'IMC (Indice de Masse Corporelle) est considéré comme la mesure la plus utile dans une population car l'échelle est la même quels que soient l'âge ou le sexe de l'individu. Toutefois, l'IMC ne donne qu'une indication approximative car, d'un individu à un autre, le degré d'adiposité ne sera pas le même[30].

Pour rappel, la formule de l'IMC est le poids (en kg) divisé par la taille (en cm) au carré[31] :

$$\frac{poids\ (kg)}{taille\ (cm)^2}$$

Les conséquences les plus fréquentes du surpoids et de l'obésité sont l'apparition de maladies chroniques comme :

- les maladies cardiovasculaires (principalement les cardiopathies et les accidents vasculaires cérébraux), qui étaient déjà la première cause de décès en 2012 ;
- le diabète ;
- les troubles musculosquelettiques, en particulier l'arthrose
- certains cancers (de l'endomètre, du sein, des ovaires, de la prostate, du foie, de la vésicule biliaire, du rein et du colon).

[30] (OMS, 2020)
[31] (Ameli, Surpoids et obésité : calcul d'IMC et bilan médical , 2022)

2.2) Les antipsychotiques et leur impact sur l'apparition de l'obésité

La prise de poids (principalement due à l'inhibition des récepteurs histaminiques H1) est l'effet secondaire le plus retrouvé dans la littérature médicale. Plus de 50% des patients recevant un traitement antipsychotique de 2ème génération présentent un gain de poids[32].

Premièrement, le blocage du récepteur H1 entraîne une augmentation de la sédation, une diminution de l'activité physique et une augmentation de l'appétit (en effet, la sérotonine est connue pour fournir un signal de satiété). L'antagonisme des récepteurs H1 varie en fonction des molécules, mais on observe toutefois une augmentation du poids dose-dépendante de l'antagonisme H1.

A cet effet s'ajoute l'antagonisme ou l'inactivation, plus spécifique aux antipsychotiques atypiques, des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A et 5HT2C de l'hypothalamus, qui entraîne une augmentation de l'appétit, donc de la prise alimentaire et in fine une augmentation du poids[33].

L'antagonisme M3 jouerait également un rôle dans la dérégulation pondérale, via les récepteurs M3 périphérique (a contrario, les récepteurs M3 centraux, eux, ont été identifiés comme favorisant la prise alimentaire s'ils sont stimulés). Le blocage de ces récepteurs M3 périphériques inhiberait la stimulation cholinergique de la sécrétion de l'insuline par les îlots pancréatiques[34].

Cet effet apparaît dès les premières semaines et se poursuit tout le long de la première année de traitement pour enfin atteindre un plateau.

C'est ce blocage combiné qui serait donc fortement associé à un gain pondéral et expliquerait pourquoi les molécules comme l'olanzapine et la clozapine (qui se lient aux deux récepteurs) induisent une augmentation pondérale supérieure à celle induite par les antipsychotiques typiques. En effet, on peut voir (figure 11) que la clozapine et l'olanzapine seraient les

[32] (Flamand-Villeneuve, 2010)
[33] (Gavin P Reynolds S. L., 2009)
[34] (Gavin P Reynolds O. O., 2017)

molécules causant les plus importants gains pondéraux sur 1 an (jusqu'à 10kg) comparativement à la quétiapine et à la rispéridone (3kg) et à l'aripiprazole (1kg).

Molécule	APT/APA	Changement de poids	Incidence de diabète	Détérioration du profil lipidique (↑TG et ↑HDL)
Thioridazine Chlorpromazine	APT	↑ 3 kg en 40 mois (++)	—	—
Fluphénazine Halopéridol	APT	↑ 0,5 à 1 kg en 40 mois (+)	—	—
Olanzapine Clozapine	APA	↑ 6 à 10 kg en 12 mois (+++)	++	++
Rispéridone Quétiapine	APA	↑ 2 à 3 kg en 12 mois (++)	+/-	+/-
Ziprasidone Aripiprazole	APA	↑± 1 kg en 12 mois (+/-)	—	—

+/- : Résultats divergents; — : effet minimal ou nul; APA : antipsychotique atypique; APT : antipsychotique typique; TG : triglycérides; HDL : lipoprotéines de haute densité

Figure 11 : profil métabolique des antipsychotiques (Flamand-Villeneuve, 2010)

3) Le diabète de type II

3.1) Définition

La Haute autorité de santé (HAS) définit le diabète de type II ou diabète sucré comme un groupe de maladies métaboliques caractérisé par une élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang, qui résulte d'une carence de sécrétion en insuline et/ou d'une résistance tissulaire à l'action de l'insuline. Cette hyperglycémie chronique expose les patients à des risques de complications micro et macro vasculaires et de neuropathies périphériques et autonomes[35].

Il y a plusieurs types de diabètes selon leurs étiologies : le diabète de type 1, le diabète de type 2, le diabète gestationnel (diagnostiqué pendant la grossesse), les diabètes monogéniques et les diabètes secondaires. 90 % des patients diabétiques ont un diabète de type 2 contre 5-10 % ayant un diabète de type 1.

Contrairement au diabète de type 1 qui est causé par une destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas sécrétant l'insuline (devenant en déficience absolue), le diabète de type 2 est causé par une résistance à l'insuline des muscles squelettiques, du tissu adipeux et du foie associé à un défaut de sécrétion d'insuline.

Le stade de prédiabète se caractérise par des anomalies de la glycorégulation avec une augmentation du risque de progression vers un diabète de type II. Il est défini par une hyperglycémie modérée à jeun et/ou par une hyperglycémie au test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (intolérance au glucose) au-dessus des valeurs considérées comme normales, mais plus faible que le seuil défini pour le DT2 (tableau 4).

[35] (HAS, Prescription d'activité physique et sportive - Diabète de type 2, 2018)

Pré-diabète	Diabètes sucrés
Glycémie à jeun 1,10 à < 1,26 g/L (6,1 à < 7 mmol/L) et/ou Glycémie postprandiale ou à HGPO ≥ 1,40 et < 2 g/L (7,8 à < 11,10 mmol/L)	Glycémie à jeun : ≥ 1,26 g/L (≥ 7 mmol/L) ou Glycémie postprandiale ou à HGPO ≥ 2 g/L (≥ 11,10 mmol/L) ou Hémoglobine glyquée (HbA1c) ≥ 6,5 % ou Symptomatique (polyurie, polydipsie, amaigrissement) avec glycémie occasionnelle ≥ 2 g/L (11,10 mmol/L)

Glycémie à jeun, d'au moins 8 heures
Glycémie postprandiale, 2 heures après le repas
HGPO : test d'hyperglycémie provoquée par voie orale, 2 heures après absorption de 75 g de glucose

Tableau 4 : Critères diagnostiques du diabète sucré (HAS, Prescription d'activité physique et sportive - Diabète de type 2, 2018)

3.2) Les antipsychotiques et leur impact sur l'apparition du diabète de type II

L'insulinorésistance, l'intolérance au glucose, voire un diabète sont associés dans la plupart des cas à une prise de poids significative et dans 50% des cas chez des patients sans antécédents de diabète. Ceci s'explique par l'augmentation de masse viscérale, avec ses conséquences sur le métabolisme glucidique[36]. Il y a donc une action indirecte (via cette prise de poids) et directe des antipsychotiques sur l'apparition d'un diabète de type 2 par un mécanisme qui serait à la fois périphérique, concernant le métabolisme des lipides et du glucose, et central, concernant le contrôle de l'appétit. Le mécanisme est le suivant : une augmentation de la masse grasse viscérale entraînerait une diminution du transport du glucose dans les muscles squelettiques, une augmentation de la glucogénèse et à plus long terme, une augmentation de la sécrétion d'insuline. Pour tenter d'expliquer l'effet direct, plusieurs hypothèses ont été proposées comme le fait que les antipsychotiques de seconde génération inhiberaient les transporteurs du glucose situés dans le tissu périphérique, ou bien encore que l'olanzapine et la clozapine, molécules avec lesquelles les plus fortes perturbations du métabolisme du glucose sont observées, étant de puissants antagonistes muscariniques non sélectifs pourraient empêcher l'action suppressive de l'insuline sur la production hépatique de glucose. Une des dernières hypothèses est que les antipsychotiques atypiques

[36] (Duval, 2013)

causeraient une diminution de la réponse des cellules bêta du pancréas conduisant au développement de résistance à l'insuline pouvant aggraver la situation à plus long terme.

Les patients avec des troubles psychotiques présenteraient de base, avant toute exposition aux neuroleptiques, une légère augmentation de la glycémie et de la concentration d'insuline à jeun, ainsi qu'une résistance à l'insuline[37].

Les neuroleptiques comme la chlorpromazine ont un effet hyperglycémiant direct, c'est-à-dire sans modification de la sécrétion de l'insuline, et indirect via une activation du système sympathique. Cet effet n'a pas été retrouvé avec, par exemple, l'halopéridol[38].

Les antipsychotiques atypiques sont diversement associés à l'apparition de diabète voire d'acidocétose.

De manière plus précise, la clozapine et l'olanzapine sont considérées comme des molécules diabétogènes[39] induisant probablement le plus d'effets indésirables métaboliques et de résistance à l'insuline, la rispéridone et la quétiapine, elles, présenteraient un risque moindre. Concernant l'aripiprazole, il n'y a pas d'augmentation de risque prouvée.

Ce que révèlent les études, c'est que pour la majorité des molécules, il n'y a pas de modification significative. Donc l'évidence de l'augmentation du risque est moindre que pour l'obésité et le syndrome métabolique.

Selon la FDA (Food and Drug Administration), la majorité des nouveaux cas de diabète liés à la clozapine, à l'olanzapine, à la rispéridone et à la quétiapine arrivent dans les six premiers mois de traitement et sont associés dans 75% des cas à une prise de poids significative. Dans la majorité des cas, une diminution de la dose ou un arrêt de médication mènent à une amélioration ou une disparition complète du problème[40] .

L'étude CATIE est une étude clinique randomisée nord-américaine indépendante de l'industrie pharmaceutique portant sur 1493 patients. Elle avait pour but de comparer l'efficience des antipsychotiques de 2nde génération et celle d'un antipsychotique classique proche de la chlorpromazine, la perphénazine, chez les patients atteints de schizophrénie chronique. Cette

[37] (Anne Marie Greenhalgh, 2017)
[38] (Duval, 2013)
[39] (Duval, 2013)
[40] (Flamand-Villeneuve, 2010)

étude a été réalisée dans une cinquantaine de centres hospitaliers ou de cliniques des Etats-Unis dont les premiers résultats ont été publiés en 2005[41].

L'étude a révélé une augmentation de l'hémoglobine glyquée très marquée avec l'olanzapine (plus de 0.97%) mais moins marquée avec la quétiapine et la rispéridone.

De nombreuses autres études menées ont abouti à la conclusion que le développement du diabète serait directement lié à l'importance du gain de poids et varierait donc selon les molécules utilisées. En effet, l'augmentation de la masse grasse viscérale serait directement liée à la résistance à l'insuline.

D'après l'étude CATIE, la diminution de la sensibilité à l'insuline est proportionnelle à la dose de clozapine et d'olanzapine. En effet les résultats de l'étude ont démontré une diminution de la sensibilité à l'insuline proportionnelle à la dose reçue après une dose unique de clozapine et d'olanzapine (alors qu'aucun effet significatif n'a été noté avec la rispéridone). Des essais avec traceurs radioactifs ont permis de déterminer qu'une seule dose de clozapine ou d'olanzapine entraînait une inhibition de la rétroaction de la production du glucose au foie par l'insuline, ce qui démontre l'existence d'une relation de cause à effet entre la diminution de la sensibilité à l'insuline et l'utilisation de telles molécules. L'étude ayant été réalisée sur des rats et les doses utilisées étant en général plus élevées que celles utilisées en clinique rend les résultats difficilement transposables aux humains mais démontrent tout de même un effet direct des neuroleptiques atypiques sur le métabolisme du glucose et ouvrent la voie à de nouvelles recherches sur le sujet.

Même s'il est bien établi que la schizophrénie est associée à un risque plus élevé de diabète, le rôle des antipsychotiques dans le développement de cette pathologie reste discuté, en raison d'un niveau de preuves encore insuffisant. Ceci s'explique simplement par le fait que les études sont menées sur un laps de temps trop court, celles-ci s'étalant sur trois ans maximums, alors que le diabète de type 2 est une maladie évoluant sur des dizaines d'années. Des études si longues seraient compliquées à mettre en place.

[41] (Barbier, 2008)

4) La dyslipidémie

4.1) Définition

Il y a différents types de dyslipidémies :

- Hypercholestérolémie pure (LDL cholestérol élevé)
- Hypertriglycéridémie pure
- Hyperlipidémie mixte (LDL cholestérol et triglycérides élevés)
- Taux bas de HDL cholestérol

Le cholestérol entre dans la constitution de nombreux éléments de l'organisme : membrane des cellules, hormones, sels biliaires, vitamine D, etc. Il est transporté dans le sang par des lipoprotéines dont les principales sont :

- les lipoprotéines de faible densité (LDL) donnant le terme « LDL-cholestérol »
- les lipoprotéines de haute densité (HDL) donnant le terme « HDL-cholestérol »

Le cholestérol principalement fabriqué par le foie, est aussi apporté par l'alimentation. Si le LDL-cholestérol est en excès dans le sang, il se dépose sur la paroi des artères pouvant entraîner un obstacle à la circulation du sang. On l'appelle donc « mauvais cholestérol ». A contrario, le HDL-cholestérol collecte le cholestérol présent en excès dans le sang pour l'emmener jusqu'au foie, où il sera éliminé. On l'appelle donc « bon cholestérol »[42].

Les triglycérides sont, eux aussi, fabriqués par le foie et apportés par l'alimentation (sucres, alcool). Ils sont stockés dans le tissu adipeux qui est essentiellement constitué de graisses. Ils représentent une réserve importante d'énergie.

Les étiologies sont multiples, la plus fréquente étant l'origine polygénique et environnementale. L'origine secondaire, moins fréquente, pour laquelle la suspension du facteur engendrant la dyslipidémie permet la correction de celle-ci. Enfin, l'origine familiale : facteurs génétiques avec transmission dominante, récessive ou polygénique, dont les grands groupes sont l'hypercholestérolémie familiale, l'hyperlipidémie familiale combinée et l'hypertriglycéridémie familiale. Ces dyslipidémies sont associées à un risque cardiovasculaire

[42] (Ameli, Anomalies du cholestérol et des triglycérides : causes et conséquences, 2021)

élevé, la plus sévère étant l'hypercholestérolémie familiale classique (prévalence 1/200-300, mutation du gène LDLR) et la plus fréquente, l'hyperlipidémie familiale combinée (prévalence de 1 à 3%, oligogénique)[43].

Majoritairement asymptomatique, la présence d'une dyslipidémie participe à l'apparition de maladies athéromateuses et représente un facteur de risque cardiovasculaire. L'importance de dépister et de traiter est donc primordial. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont liées à l'athéromatose (par exemple : maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral, etc…) qui résulte d'un ensemble de facteurs de risque cardiovasculaires (risque de subir un événement coronarien mortel ou un infarctus du myocarde non mortel sur 10 ans), dont la dyslipidémie fait partie.

Le diagnostic d'une dyslipidémie se base sur un bilan sanguin à jeun comprenant le dosage du cholestérol total, du HDL cholestérol et des triglycérides.

- Les triglycérides sont dans la norme si ≤1.7 mmol/l et élevés de façon importante lorsque >5 mmol/l
- Le HDL cholestérol est dans la norme si ≥1 mmol/l
- Le LDL cholestérol s'interprète en fonction du niveau de risque cardiovasculaire (plus le risque est élevé, plus la valeur cible est faible)

4.2) Les antipsychotiques et leur impact sur l'apparition de dyslipidémie

Chez les patients schizophrènes, le risque relatif d'être atteint de dyslipidémie est multiplié par cinq[44].

Les cas d'hypertriglycéridémie, d'hypercholestérolémie et d'hypo HDL-cholestérolémie sont fréquemment reportés, leur prévalence est respectivement de 35,6 à 80%, 44 à 84% et 20 à 50%.

[43] (Campanini, 2017)
[44] (Duval, 2013)

L'hypertriglycéridémie a été corrélée à l'IMC et la dyslipidémie à la durée de traitement antipsychotique (mais ce n'est pas uniforme selon les molécules).

Chez les patients jeunes, les anomalies lipidiques sont moins fréquentes, cependant, après six mois de traitement antipsychotique, les paramètres lipidiques sont significativement modifiés (surtout l'HDL cholestérol et l'hyper LDL cholestérol) également associés à une prise de poids de 10%.

Après 5 ans de traitement, plus d'un tiers des patients bipolaires présentent une dyslipidémie[45].

Les phénothiazines comme la chlorpromazine ont été décrits comme étant à haut risque d'induction d'hypertriglycéridémie et d'hypercholestérolémie. Les butyrophénones sont considérées comme à faible risque lipidogène. La rispéridone provoquerait des élévations non significatives du cholestérol et des triglycérides, l'aripiprazole serait à faible risque lipidogène, tout comme l'amisulpride (Solian®).

Les dibenzodiazépines comme la clozapine et l'olanzapine sont à faible risque lipidogène. Pour la quétiapine, les résultats sont contradictoires.

Les effets de la clozapine et de l'olanzapine sur le profil lipidique ont été corrélés de façon inconstante à la prise de poids. Leur rôle dans l'insulinorésistance est aussi évoqué car c'est un facteur de risque connu de dyslipidémie : l'hyperinsulinémie compensatrice accroît le taux de triglycérides et de LDL-cholestérol et réduit celui de HDL-cholestérol.

L'étude CATIE a démontré que le plus grand risque de dyslipidémie était associé à l'olanzapine avec un risque de dyslipidémie qui serait multiplié par cinq en présence de celle-ci. L'étude révèle une augmentation de triglycérides de 0.45mmol/L et de cholestérol total de 0.23mmol/L sur la première phase et jusqu'à + 0.45mmol/L de cholestérol total et + 1.06mmol/L de triglycérides pendant la deuxième phase.

L'effet de la prise de poids sur le métabolisme des lipides est plus inconstant, la clozapine et l'olanzapine seraient les plus fréquemment concernées.

[45] (Duval, 2013)

5) Les effets indésirables cardiaques

On le sait désormais, les patients psychiatriques, en particulier ceux souffrant d'une schizophrénie, ont une espérance de vie plus courte que la population générale[46], morts accidentelles et suicides n'expliquant pas ce chiffre. Cette différence a pour raisons principales une morbidité et une mortalité cardiovasculaires accrues chez les patients souffrant de troubles psychiatriques[47].

Pendant longtemps sous-estimés, le syndrome du QT long et les torsades de pointes sont pourtant des effets indésirables graves pouvant être causés par les antipsychotiques. C'est progressivement au fil des années que la vigilance s'est accrue autour de cet effet indésirable, menant parfois au retrait du marché de certaines molécules (figure 12).

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

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

Figure 12 : Exemples de médicaments retirés du marché en raison de l'allongement de l'intervalle QT et du risque de torsades de pointe (F Girardin, 2007)

[46] (F Girardin, 2007)
[47] (Schürhoff F., 2018)

5.1) Définitions

5.1.1) L'électrocardiogramme (ECG)

L'électrocardiogramme est un tracé obtenu par l'enregistrement et la transcription des courants électriques qui parcourent le cœur au cours de chaque contraction cardiaque[48].

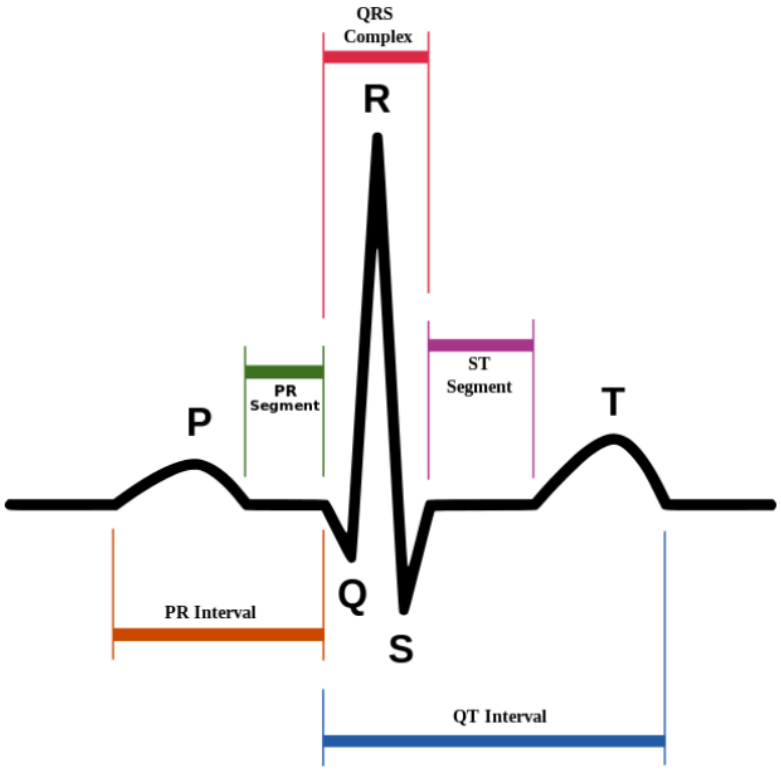


Figure 13 : représentation d'un tracé ECG normal (CHU, 2016)

L'onde P représente la dépolarisation des oreillettes.

Le complexe qRs représente la dépolarisation ventriculaire. L'onde q, ou première onde négative, correspond à la dépolarisation du septum interventriculaire. L'onde R est produite par la dépolarisation de la masse principale des ventricules et l'onde s représente la dernière phase de la dépolarisation ventriculaire à la base du cœur.

Le segment ST reflète le plateau du potentiel d'action du myocarde, c'est à ce moment que les ventricules se contractent et pompent du sang.

[48] (Électrocardiogramme (ECG), 2021)

L'onde T représente la phase de repolarisation ventriculaire immédiatement avant la relaxation ventriculaire.

Le cycle se répète avec chaque battement de cœur.

La valeur de l'intervalle QT varie au cours de la journée, selon la fréquence cardiaque, et doit être normalisée afin de pouvoir la comparer. C'est ce qu'on appelle le QT corrigé ou QTc. L'intervalle QT est considéré comme allongé lorsqu'il est supérieur à 440 ms pour un homme et 460 ms pour une femme. Le risque rythmique est d'autant plus important que la période QT est allongée[49]. A noter également que l'intervalle QT normal augmente avec l'âge. Le risque de torsade de pointe est considéré comme étant significatif lorsque le QTc est prolongé au-delà de 500 ms[50].

5.1.2) Potentiel d'action cardiaque

Au niveau des potentiels d'actions la chronologie est la suivante[51] :

Phase 0 ou phase de dépolarisation : ouverture des canaux Na^+, ce qui génère un courant entrant de très forte amplitude.

Phase 1 ou phase de repolarisation initiale : les canaux Na+ sont inactivés, les canaux Ca^{2+} sont activés. Le Cl^- pénètre dans la cellule.

Phase 2 ou phase de repolarisation intermédiaire : courant calcio-sodique entrant en équilibre avec les courants potassiques sortants, ce qui dessine un plateau.

Phase 3 ou phase de repolarisation terminale : inactivation de la conductance calcique et courants potassiques sortants retardés, dessinant une phase ascendante. Cette phase fait notamment intervenir le canal Ikr, dont nous parlerons en partie 5.2. La repolarisation permet la réactivation du canal sodique rapide et la sortie de la période réfractaire.

Phase 4 ou phase de dépolarisation diastolique lente : réduction du courant potassique sortant.

---

[49] (CHU, 2016)
[50] (Pasquier, 2013)
[51] (Dr Pierre Taboulet, 2022)

5.1.3) Le syndrome du QT long (SQTL) : origine et épidémiologie

Le syndrome du QT long (SQTL) se caractérise par une anomalie de la repolarisation (retard de celle-ci) ventriculaire consistant en un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG[52]. Il se mesure entre le début du qRs et la fin de l'onde T. Ce syndrome expose les patients qui en sont atteints à un risque significatif de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves (torsades de pointe, fibrillation ventriculaire). A savoir que plus le QT est long, plus le risque de survenue d'une torsade de pointe est élevé[53]. Les symptômes sont en rapport avec la survenue de troubles du rythme se manifestant par des malaises sans perte de connaissance (lipothymie) ou avec perte de connaissance (syncope) voire d'un arrêt cardiaque.

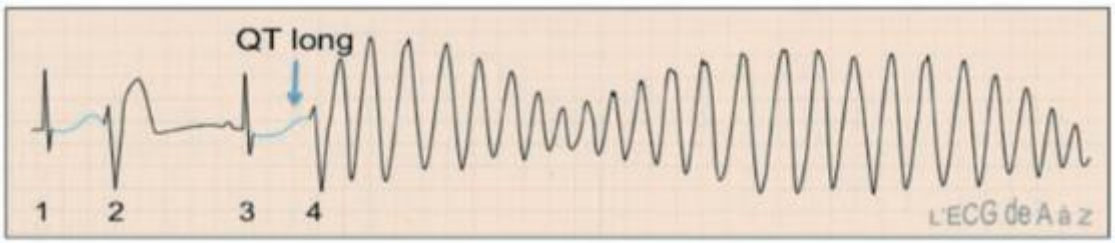


Figure 14 Mode de déclenchement d'une torsade de pointe (Dr J. COSSUS, 2015)

Il s'agit d'un dysfonctionnement uniquement électrique, le cœur étant anatomiquement normal.

Il existe une forme familiale dite « congénitale » qui se transmet génétiquement et une forme acquise pouvant être favorisée par exemple par la prise de certains médicaments, dont le risque torsadogène est concentration dépendant[54], qui sont une cause fréquente de l'allongement acquis de l'intervalle QT, ou par des troubles ioniques (hypokaliémie, hypocalcémie…)[55].

Un registre de prescription de médicaments sur plus de 5 millions de patients ambulatoires a démontré que 22% des prescriptions comprenaient au moins un médicament susceptible de prolonger l'intervalle QT alors qu'il a été prouvé, en milieu hospitalier, que l'utilisation de

[52] (Dr Isabelle DENJOY, 2021)
[53] (Institut cardiovasculaire Paris sud, 2021)
[54] (J. Weissenburger, 2013)
[55] (Prescrire, 2017)

médicaments prolongeant l'intervalle QT est associée à un risque deux fois plus élevé d'arrêt cardiaque[56].

D'autres facteurs favorisants existent, qu'ils soient physiopathologiques (bradycardie, bloc auriculoventriculaire, insuffisance rénale), thérapeutiques (traitement diurétique) ou pharmacologiques (interactions médicamenteuses).

Selon une étude américaine[57], les torsades de pointes sont plus fréquentes chez les femmes pour des raisons endocriniennes (liées aux œstrogènes) et génétiques (transmission déséquilibrée de certains variants génétiques favorisants, les allèles mutés des QT longs congénitaux passant plus souvent aux filles qu'aux fils, et ces mêmes filles présentent des formes plus graves que les garçons), et sont, de plus, plus exposées que les hommes aux médicaments allongeant QT.

5.2) Les neuroleptiques et l'apparition d'événements cardiaques

A l'exception de quelques molécules, les médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT ont tous la propriété d'inhiber le canal potassique IKr (Inwardly Rectifying K+, ou courant potassique rectifiant entrant en français). En ralentissant la sortie de potassium hors de la cellule, l'espace QT de l'électrocardiogramme est prolongé et il y a alors présence d'un risque d'engendrer des torsades de pointes.

Les situations favorisant le prolongement de l'intervalle QT, sont la polymédication, les interactions médicamenteuses (pharmacocinétique notamment, surtout au niveau du CYP 3A4), le traitement de substitution par la méthadone, les troubles électrolytiques comme l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie et les antécédents cardiovasculaires en général. Ces facteurs de risque favorisent l'effet pro-arythmogène des psychotropes et des « channelopathies héréditaires » par un prolongement de l'intervalle QT[58].

Une vigilance particulière doit être accordée aux associations médicamenteuses, afin de ne pas additionner des molécules susceptibles d'allonger l'intervalle QT.

---

[56] (Pasquier, 2013)
[57] (B. Darpo, 2001)
[58] (F Girardin, 2007)

Une liste de médicaments contre indiqués en cas de QT long[59] (disponible en annexe) a été élaborée par le site Orphanet en 2015, site spécialisé dans le rassemblement des connaissances sur les maladies rares. Parmi les molécules citées dans cette liste, on retrouve une quinzaine de neuroleptiques, 1ères et 2èmes générations confondues.

Une liste de médicaments qui prolongent le QT et/ou causent des torsades de pointe (TDP) a été également été mise en ligne par Amryc (Association des Maladies Héréditaires du Rythme Cardiaque). L'association a dressé cette liste selon la base de données CredibleMeds gérée par l'Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT), financée par la FDA (Food and Drugs Administration, agence fédérale américaine en charge des denrées alimentaires et médicaments). L'AZCERT se concentre sur les médicaments et les interactions médicamenteuses, en particulier ceux qui provoquent l'allongement de l'intervalle QT et l'arythmie des torsades de pointes (TdP).

Certains neuroleptiques présents sur la liste publiée par l'Amryc manquent sur celle élaborée par Orphanet : la cyamémazine, l'aripiprazole et le tiapride. Cependant, le résumé caractéristique du produit de ces molécules publié sur la base de données publique du médicament permet d'affirmer que la cyamémazine et le tiapride allongent de façon dose-dépendante l'intervalle QT. En revanche, la fiche de l'aripiprazole précise qu'il n'y a pas d'allongement de cet intervalle lors de son administration. Seule est recommandée une vigilance particulière en cas d'antécédents familiaux d'allongement du QT. A cela il faut ajouter deux molécules, la périciazine et la pipotiazine, appartenant à la classe des phénothiazines et qui, par conséquent, prolongent de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Pourtant absentes des listes citées précédemment, ces molécules comportent sur leurs fiches respectives de résumé des caractéristiques du produit la notion de vigilance par rapport à l'allongement de cet intervalle.

Les molécules d'utilisation courante les plus susceptibles d'allonger l'intervalle QT sont répertoriées dans le tableau ci-après (Figure 15). Parmi les neuroleptiques les plus à risque, nous retrouvons la chlorpromazine, l'halopéridol et la lévomépromazine. La fréquence du

[59] (Orphanet, 2015)

suivi clinique pour ces molécules devra donc être plus élevée que d'autres, entraînant un risque toujours présent, mais moindre.

Domaine thérapeutique	Classe thérapeutique	Molécule (DCI)	Niveau de risque: +++: significatif ++: possible +: faible
Appareil digestif et métabolisme	Anti-émétiques	dompéridone	+++
		sétrons	++
Système cardio-vasculaire	Anti-arythmiques	amiodarone, sotalol	+++
		disopyramide, hydroquinidine	+++
		flécaïnide, cibenzoline, propafénone	++
	Agonistes adrénergiques	épinéphrine, adrénaline	+
		dopamine, dobutamine	+
	anti HTA	indapamide, nicardipine	++
		sotalol	+++
Système uro-génital	inhibiteurs de la PD5	varnédafil	++
	alpha-bloquants	alfuzosine	++
Anti-infectieux	ATB	macrolides	++ ou +++
		quinolones	++
		triméthoprime + sulfaméthoxazole	+++
	antifongiques	imidazolés	+++
	inhibiteurs de protéase	ritonavir, saquinavir	+ ou ++
	anti-parasitaires	chloroquine, méfloquine	+++
Anti-cancéreux et immuno-modulateurs	anti-néoplasiques	tamoxifène	++
	immuno-suppresseur	tacrolimus	++
SNC	neuroleptiques	chlopromazine, lévomépromazine	+++
		halopéridol, dropéridol	+++
		clozapine, olanzapine, quétiapine	++
		lithium	++
		risperidone	++
	anti-dépresseurs	(es)citalopram	+++
		imipraminiques = tricycliques	++
		sertraline, fluoxétine, paroxétine, venlafaxine, mirtazapine	+
	anti-migraineux	triptans	++
	ttmt substitution	méthadone	+++
Système respiratoire	béta2-mimétiques	salbutamol, salmétérol, terbutaline	+
	ORL	pseudo-éphédrine	+
Allergologie	anti-histaminiques	mizolastine, ebastine, hydroxyzine	++ ou +++

Figure 15 : Tableau résumant le niveau de risque d'allongement de l'intervalle QT pour divers médicaments (Dr Ordoscopie, 2015) d'après Thesaurus-ANSM, CBIP, Prescrire-Torsades de pointes médicamenteuses en bref

6) Le syndrome extra-pyramidal

Depuis le début de leur utilisation en thérapeutique, les antipsychotiques sont connus comme pourvoyeurs de syndromes extrapyramidaux. Ils sont observés chez plus de 80% des utilisateurs[60]. Les antipsychotiques atypiques sont réputés pour avoir moins d'effets indésirables extrapyramidaux, mais cette classe demeure hétérogène.

Le mécanisme est le suivant : la dopamine freine la libération d'acétylcholine, ainsi, le blocage des récepteurs dopaminergiques lève le frein et entraîne une libération excessive d'acétylcholine. Le déséquilibre entre les concentrations en dopamine et acétylcholine est à l'origine de mouvements anormaux[61] (car une présence accrue d'acétylcholine (neurotransmetteur excitateur) entraîne une surstimulation nerveuse des muscles accentuant le tonus et l'activité musculaires, contribuant ainsi à l'apparition de divers symptômes, dont les tremblements au repos, la rigidité musculaire[62]…).

7) L'hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie (sécrétion excessive de prolactine) d'origine médicamenteuse est un effet indésirable couramment associé aux neuroleptiques concernant jusqu'à 70% des patients recevant des antipsychotiques[63]. Les taux plasmatiques normaux de prolactine sont ≤ 20ng/ml chez les femmes et ≤ 25ng/ml chez les hommes.

La dopamine régule la sécrétion de prolactine dans l'hypophyse en exerçant sur elle un rétrocontrôle négatif. Or, le blocage puissant et prolongé du récepteur D2 sur les membranes des cellules lactotropes par les neuroleptiques de première génération et leurs métabolites actifs peuvent augmenter la sécrétion de prolactine. Les œstrogènes, eux, agissent sur l'expression du gène de la prolactine, régulant ainsi la synthèse de celle-ci. Nous verrons par la suite qu'une carence chronique en œstrogènes due à une hyperprolactinémie chez les femmes peut entraîner une ostéopénie et une ostéoporose.

---

[60] (Dr MAEKER Eric, 2021)
[61] (Collège national de pharmacologie médicale, 2022)
[62] (Consortium National de formation en santé Ottawa, s.d.)
[63] (Donna Ames, 2016)

Les neuroleptiques ont des affinités de liaison différentes pour les récepteurs de la dopamine sur les cellules lactotropes hypophysaires pouvant expliquer la plus faible influence de la plupart des neuroleptiques de seconde génération sur la libération de prolactine. En effet, depuis l'arrivée des neuroleptiques de seconde génération, une baisse de signalement des effets indésirables associés à l'hyperprolactinémie a été constatée.

De plus, la sécrétion de prolactine est également stimulée par la libération de sérotonine médiée par la stimulation des récepteurs de la sérotonine 1A et de la sérotonine 2A. Beaucoup d'antipsychotiques ont des activités agonistes de la sérotonine 1A qui pourrait augmenter la prolactine tandis que le puissant antagonisme de la sérotonine 2A de beaucoup de neuroleptiques de seconde génération peut diminuer ce niveau de prolactine.

Il n'y a pas d'affirmation sur le fait que les antipsychotiques atypiques soient moins hyperprolactinémiants que ceux de première génération, mais ceux-ci, fortement antagonistes des récepteurs D2, induisent plus facilement une hyperprolactinémie que les secondes générations, qui ne sont pas des antagonistes complets des récepteurs D2 et qui font intervenir d'autres récepteurs (par exemple 5HT2A) qui diminuent la production de prolactine.

La relation variable entre les neuroleptiques de seconde génération et les changements de niveau de prolactine peut également s'expliquer par des facteurs individuels comme l'âge, le sexe (comme nous le verrons par la suite) et des facteurs génétiques. Les polymorphismes dans les gènes du récepteur D2 peuvent également affecter la libération de prolactine.

D'autres facteurs sont à prendre en compte, expliquant l'hétérogénéité des molécules antipsychotiques sur les variations de la prolactinémie. En effet, plus un antipsychotique se dissocie rapidement du récepteur D2, moindre est son effet hyperprolactinémiant : c'est le cas par exemple de l'olanzapine et de la clozapine qui n'ont pas d'effet prolongé sur la prolactine, l'augmentation de sa sécrétion est transitoire après sa prise et revient à la normale avant la prise suivante, il n'y a pas d'effet cumulatif[64].

Une expérience menée chez des rats a également démontré que la capacité des neuroleptiques atypiques à franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE) exercerait une

[64] (I. Besnarda, 2011)

influence. En effet, les neuroleptiques les plus hyperprolactinémiants sont ceux qui franchissent le moins la BHE, donc ceux pour lesquels le taux d'occupation hypophysaire est supérieur à celui des récepteurs centraux comme l'amisulpride et la rispéridone. Plus le rapport est en faveur des récepteurs hypophysaires, plus on constate un effet hyperprolactinémiant du neuroleptique.

Outre l'effet de la molécule elle-même, il faut également prendre en compte l'effet de ses métabolites actifs qui peuvent également être hyperprolactinémiants (du fait de leur fixation sur les récepteurs dopaminergiques hypophysaires)[65].

Enfin, les effets des neuroleptiques (surtout pour ceux de première génération) sur la prolactinémie peuvent être dose-dépendants, même si de faibles doses peuvent provoquer une hyperprolactinémie significative.

A l'arrêt, la normalisation se fait en deux à trois semaines (jusqu'à six mois dans de rares cas).

Les niveaux élevés de prolactine associés aux neuroleptiques sont plus élevés chez les femmes que chez les hommes (48% à 93% vs 42 à 47%).

Chez les femmes, des taux de prolactine excessivement élevés (<100ng/ml) sont associés à une aménorrhée, galactorrhée, un hypogonadisme. Des taux de prolactine modérément élevé (51-75ng/ml) sont associés à une oligoménorrhée (diminution du volume et de la durée des règles). Enfin, des taux légèrement élevés (31-50ng/ml) sont associés à une diminution de libido, à une courte phase lutéale et à l'infertilité. Les symptômes cliniques d'une hyperprolactinémie chez l'homme comprennent une diminution de la libido, un dysfonctionnement érectile, une gynécomastie, une diminution de production de sperme, une infertilité et une galactorrhée.

Nombre d'études ont récemment été faites à travers le monde au sujet du lien entre les neuroleptiques et l'hyperprolactinémie. Les résultats encouragent à réaliser un dosage systématique de la prolactine au début du traitement par neuroleptique afin d'avoir une valeur de référence ainsi qu'un suivi les semaines qui suivent[66].

---

[65] (I. Besnarda, 2011)
[66] (Donna Ames, 2016)

Certaines pistes sont étudiées afin de traiter l'hyperprolactinémie, mais le risque est d'aggraver la psychose. L'aripiprazole, qui dans plusieurs études, s'est révélé le moins susceptible d'augmenter le taux de prolactine, peut être vu comme un substitut à d'autres neuroleptiques.

8) L'ostéoporose

L'ostéoporose est plus répandue chez les personnes atteintes de schizophrénie que dans la population générale[67]. Cette prévalence serait due à un risque génétique ainsi qu'au risque associé à des facteurs sur-représentés chez les schizophrènes comme le manque d'exercice, une mauvaise alimentation, le diabète, le tabagisme, la consommation d'alcool, une exposition insuffisante au soleil ou encore une carence en vitamine D.

L'hyperprolactinémie chronique observée parfois chez les patients traités par neuroleptiques est associée à une plus faible densité minérale osseuse du fait d'une carence en œstrogènes et de la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes. C'est pour cette raison que la thérapie par neuroleptique est un facteur de risque important modifiable d'ostéoporose.

Une revue de Kishimoto et al.[68] a noté que 8 études sur 13 ont mis en évidence une relation entre hyperprolactinémie et faible densité osseuse. Par exemple, dans certaines études portant sur de jeunes femmes sous traitement neuroleptique atypique comme la rispéridone, une faible densité minérale osseuse a été corrélée à l'hyperprolactinémie, par rapport aux neuroleptiques épargnant la prolactine. Pour les hommes, les résultats des études sont plus divergents.

Toutefois, afin d'être plus précis, des études axées sur une comparaison de la densité minérale osseuse des patients en fonction du neuroleptique prescrit seraient nécessaires pour mieux évaluer le risque d'ostéoporose des neuroleptiques de manière individuelle.

Même si les patients présentent certains facteurs de risque comme précisé précédemment, il est important de souligner que chez des patients âgés non schizophrènes, les neuroleptiques

[67] (Donna Ames, 2016)
[68] (Taishiro Kishimoto, 2012)

typiques et atypiques ainsi que les antidépresseurs sont associés à un risque plus élevé de fracture de la hanche.

Il est difficile d'avoir des directives cliniques claires, sans des preuves plus nombreuses et approfondies, du lien assuré entre les neuroleptiques et l'ostéoporose, la perte minérale osseuse ou encore les fractures.

Malgré tout, si le patient est dans un âge où l'ostéoporose est plus fréquente, les soins préventifs sont encouragés : supplémentation en vitamine D s'il y a une carence, évaluation ostéoporotique adaptée à l'âge. De plus, si le patient présente d'autres facteurs de risques de perte minérale osseuse comme un faible IMC, une aménorrhée, les patients sous corticostéroïdes et ceux avec antécédents familiaux de factures, une vigilance particulière est préconisée. De même que si la densité minérale osseuse est faible et qu'il y a une hyperprolactinémie, les professionnels de santé doivent envisager de faire passer les patients nécessitant un traitement neuroleptique à un neuroleptique atypique épargnant la prolactine.

Il est à noter que certaines prescriptions comme les antidépresseurs, les anticholinergiques, les benzodiazépines et les corticostéroïdes sont aussi des prédicteurs significatifs des fractures de la hanche dans cette population. Il convient donc de limiter leur utilisation.

9) La dysfonction sexuelle

Les neuroleptiques ont été associés à toutes les phases de dysfonction sexuelle : diminution du désir sexuel, anorgasmie, éjaculation retardée ou rétrograde…

La dopamine ainsi que l'acétylcholine notamment, exercent une influence positive sur l'excitation sexuelle. Ainsi, lorsqu'un traitement neuroleptique est mis en place, de par leurs effets anticholinergiques ou antagonistes aux récepteur D2, la libido peut être affectée négativement. A cela s'ajoute la prolactine qui peut diminuer le taux de testostérone, hormone importante pour une libido saine.

D'autres neurotransmetteurs (la sérotonine par exemple) peuvent être affectés et causer des symptômes tels que le priapisme (érection pénienne prolongée (4-6 heures) et douloureuse). Parmi les neuroleptiques atypiques, la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone ont été signalés comme provoquant un priapisme. Le mécanisme proposé est que les

neuroleptiques exercent un effet antagoniste au niveau des récepteurs adrénergiques dans les corps caverneux, entraînant une dilatation artérielle et finalement une inhibition de la détumescence. La plupart des cas signalés avec des neuroleptiques ont été associés à de puissants antagonistes adrénergiques.

Le priapisme est un effet indésirable rare mais avec de graves conséquences comme un dysfonctionnement érectile permanent et des lésions péniennes.

La prolactine peut également affecter la fonction sexuelle notamment par ses actions sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Un niveau de prolactine dépassant de deux fois la limite supérieure normale peut complètement bouleverser l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Les niveaux élevés de prolactine inhibent directement la libération de l'hormone de libération des gonadotrophines par l'hypothalamus, entraînant une diminution de sécrétion d'hormone folliculostimulante et d'hormone lutéinisante par l'hypophyse antérieure ainsi qu'une réduction des taux d'hormones gonadiques comme les œstrogènes et la testostérone.

Ces effets indésirables de dysfonction sexuelle ne sont pas à sous-estimer car ils peuvent affecter la qualité de vie du patient ainsi que l'observance du traitement. Il est donc important d'en informer le patient avant et de se renseigner régulièrement sur l'apparition éventuelle de ces troubles durant le traitement. Si le cas survient, il est nécessaire de réaliser une évaluation clinique approfondie visant à exclure les autres étiologies possibles (physique ou psychiatrique) ou facteurs secondaires comme l'alcool, les drogues, d'autres médicaments… susceptibles de provoquer une dysfonction sexuelle. Il convient également de rechercher une hypertension, une dyslipidémie…etc. Le taux de prolactine sera également à doser si le patient présente des symptômes évocateurs d'hyperprolactinémie et de changer pour un neuroleptique avec moins d'effets indésirables sexuels.

Enfin, des solutions médicamenteuses comme le sildénafil par exemple, peuvent être une option envisageable pour les hommes avec une dysfonction érectile causée par un médicament.

Depuis peu, des études sont régulièrement publiées à propos de certaines mutations génétiques influant ou non sur la survenue d'un syndrome métabolique chez les patients traités par antipsychotiques (le plus souvent de seconde génération).

Par exemple, l'étude à propos des polymorphismes nucléotidiques uniques dans les gènes du récepteur de la sérotonine 2C (HTR2C), de la leptine (LEP) et du récepteur de la leptine (LEPR) de 2018 a prouvé l'association entre l'augmentation du risque de survenue de syndrome métabolique et les polymorphismes HTR2C rs518147 et rs12836771 des patients sous antipsychotiques de deuxième génération[69].

Le niveau de preuve actuel de l'influence des mutations génétiques sur la survenue d'effets indésirables induits par les antipsychotiques reste limité, et une validation par des études supplémentaires est nécessaire. Multiplier les études et les efforts dans cette voie conduiront sans aucun doute à la mise en œuvre de tests génétiques pour prédire et ainsi réduire la survenue d'effets indésirables induits par les neuroleptiques[70].

Contrairement aux attentes, plusieurs études ont prouvé que le risque de mortalité était plus faible avec les neuroleptiques atypiques qu'avec les neuroleptiques typiques.

Une étude (J. Tiihonen, 2018) a révélé que le traitement par clozapine était associé au taux de mortalité le plus bas. De tels résultats vont à l'encontre des explications cardio-métaboliques (notamment celles liées à l'intervalle QT) de la mortalité associée aux antipsychotiques.

Ces constations soulèvent la possibilité que la mortalité due aux neuroleptiques puisse être contrebalancée par d'autres avantages affectant la longévité comme la diminution du taux de suicide.

L'utilisation des neuroleptiques n'est donc pas à remettre en question, mais les chiffres des études citées en partie 1 ainsi que celles qui continuent d'être menées doivent nous permettre d'améliorer le suivi du patient sous neuroleptiques afin de limiter le risque de survenue des effets indésirables lié à cette classe médicamenteuse.

[69] (Apichaya Puangpetch, 2018)
[70] (Raymond R MacNeil, 2016)

A l'heure actuelle, les professionnels de santé ont conscience du risque de survenue d'effets indésirables lié à l'utilisation de médicaments antipsychotiques. Néanmoins le manque de recommandations précises quant au suivi des patients sous neuroleptiques provoque un sentiment d'impuissance face à ces événements potentiellement graves à plus ou moins long terme.

Deuxième partie

I/ Contexte et objectifs

Nous avons réalisé ce travail dans le cadre de la SISA des Couronneries. La SISA est un cadre juridique créé en 2011 permettant aux structures d'exercice coordonné pluriprofessionnelles de percevoir des subventions de l'Etat et des collectivités territoriales afin de faciliter l'activité de coordination thérapeutique et de coopération. La SISA des Couronneries compte 16 médecins, dont 12 ont pour spécialité la médecine générale, un la psychiatrie, un la pédiatrie et deux la cardiologie ainsi que d'autres professionnels (pharmaciens, infirmiers diplômés d'Etat (IDE), masseurs-kinésithérapeute, sage-femmes…) qui n'ont cependant pas été sollicités pour notre étude, faute de pouvoir de prescription pour les neuroleptiques et examens de suivi associés. Leur vigilance quant à la bonne réalisation de ces examens de suivi est néanmoins nécessaire, d'autant qu'elle est facilitée par la fréquence de leurs contacts avec les patients. A ce titre, les outils de suivi développés dans le cadre de notre travail pourront leur être diffusés pour information.

L'objectif poursuivi était de faire un état des lieux des pratiques relatives au suivi des patients sous neuroleptiques, puis de proposer un protocole de suivi aux médecins membres de la SISA afin d'améliorer la prise en charge de ces patients. En effet, les échanges interprofessionnels menés au cours de réunions de concertation pluridisciplinaires ont révélé la nécessité de formaliser ce suivi avec un échéancier clair des examens à réaliser. Par souci de précision, nous avons choisi d'établir un outil de suivi le plus complet possible, par molécule, afin que les examens réalisés soient en phase avec les risques réels associés aux différents produits. Cette approche permet également l'utilisation la plus raisonnée possible des moyens humains et financiers du système de santé.

À la suite du constat fait en première partie à propos des effets indésirables des neuroleptiques, nous avons dressé un état des lieux des recommandations officielles existantes en termes de suivi du patient sous antipsychotiques. Hormis les recommandations de l'AFSSAPS en 2010, il n'existe pas de recommandations claires sur la surveillance de survenue des effets indésirables liés à cette classe médicamenteuse. Seul un rappel de

l'importance du suivi a été fait par l'ANSM[71] suite à la thèse de Marie Le Pierres « Surveillance biologique du syndrome métabolique après initiation d'un traitement antipsychotique ». Cette thèse mettait en avant une très nette sous-évaluation des conséquences métaboliques de ces traitements. La liste des recommandations de l'ANSM est disponible en annexe (*annexe 1*).

	T0	M1	M3	Trimestriellement	Annuellement	Tous les 5 ans
Poids et IMC	X	X	X	X		
Périmètre Ombilical	X					
Glycémie à jeun	X		X		X	
Bilan lipidique	X		X			X
Pression artérielle	X		X		X	

Figure 16 : recommandations de suivi de patients sous neuroleptiques (AFSSAPS, 2010)

De plus, ces recommandations excluent une partie des constantes dont la surveillance est indispensable dans le but d'éviter un événement cardiaque : la mesure de la kaliémie et la réalisation d'un ECG.

A ce constat nous devons ajouter celui que toutes les molécules ne sont pas égales face à la survenue des effets indésirables cités en partie 1. Or, l'AFSSAPS, puis l'ANSM quelques années plus tard, ont établi leurs recommandations sans prendre en compte cette variation de risque selon les neuroleptiques, qu'ils soient de première ou de deuxième génération.

[71] (ANSM, Antipsychotiques : rappel des mesures de suivi cardio-métabolique, 2018)

II/ Méthodologie

Nous pouvons définir trois grandes étapes de réalisation de notre projet :

- questionnaire d'évaluation des pratiques, adressé aux médecins de la SISA

- compilation des recommandations en vigueur et connaissances actuelles concernant les examens de suivi des patients sous neuroleptiques

- réalisation de supports d'aide au suivi : tableau de synthèse destiné aux prescripteurs et fiche patient reprenant les actions pouvant être menées au quotidien par le patient lui-même

1) Diffusion du questionnaire

Un questionnaire (disponible en totalité en annexe (*annexe 4*)) a été envoyé aux médecins membres de la SISA afin d'évaluer leurs pratiques en termes de suivi de leurs patients sous neuroleptiques.

Les questions portaient sur l'interrogatoire fait au patient (antécédents médicaux personnels et familiaux), sur la vigilance portée aux interactions médicamenteuses éventuelles, sur l'hygiène de vie du patient et sur la régularité de suivi des points suivants :

- Mesure du poids et calcul de l'IMC
- Mesure du périmètre abdominal
- Mesure de la glycémie à jeun
- Réalisation du bilan lipidique
- Mesure de la pression artérielle
- Mesure de la kaliémie
- Réalisation d'un ECG

Les répondants également questionnés sur leurs réactions en cas d'anomalie de ces derniers points.

Le questionnaire, court et anonyme, a été diffusé de manière dématérialisée, grâce à Google Forms, afin de permettre un remplissage rapide et la collecte des réponses. Le lien vers le questionnaire a été transmis à plusieurs reprises via la mailing list de la SISA.

2) Recherche des recommandations existantes

Les études menées ces dernières années ont mis en évidence l'inégalité des molécules antipsychotiques face au risque de survenue des divers effets indésirables.

En 2014, un article établissant les recommandations de prescription des neuroleptiques de premières et deuxièmes générations d'action prolongée[72] pour l'AFPBN (Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie) a été élaboré par un collège de psychiatres. Dans cet article, ces médecins mettent en avant l'importance d'établir un bilan pré thérapeutique où ils recommandent de rechercher systématiquement les éléments cliniques suivants : antécédents médicaux personnels et familiaux (HTA, diabète, dyslipidémie…), hygiène de vie (habitudes alimentaires, activité physique, tabagisme…), poids, calcul de l'IMC, mesure du périmètre ombilical, pression artérielle. Les experts psychiatres à l'origine de ces recommandations estiment que le suivi d'un antipsychotique (première et deuxième générations) à action prolongée ne diffère pas d'un antipsychotique à libération immédiate.

Certains éléments sont retrouvés dans le rappel publié par l'ANSM en 2018, mais les recommandations établies par l'AFPBN restent toutefois plus exigeantes, les antécédents médicaux familiaux n'étant par exemple pas mentionnés.

Ils préconisent également de réaliser un bilan précis, avant l'instauration du traitement, comme notamment un bilan hépatique, lipidique, un ECG…etc. Même s'ils ne recommandent pas de rythme particulier pour réaliser ces examens, les auteurs de ces recommandations précisent que la fréquence de la surveillance dépendra des facteurs de risques retrouvés chez le patient ainsi que des signes cliniques apparaissant pendant le traitement.

Chez le sujet âgé (< 65ans), l'AFPBN recommande de limiter la prescription de neuroleptiques aux psychiatres et d'instaurer un suivi plus rapproché.

Le Docteur en pharmacie F. Michel Rapilly du centre hospitalier de Valvert a proposé en 2005 une fiche de surveillance cardiologique (*annexe 3*) des patients sous traitements

[72] (L. Samalina, 2014)

neuroleptiques. Cette fiche permet de déterminer d'une part les facteurs de risque du patient en déterminant si ce dernier souffre de troubles électrolytiques, ou si il présente des comorbidités cardiovasculaires (QT long, hypertrophie cardiaque…) et d'autre part en citant les médicaments plus à risque d'allongement de l'intervalle QT (neuroleptiques et autres classes) ou bien des médicaments hypokaliémiants, ou encore des médicaments responsables d'interactions pharmacocinétiques susceptibles d'augmenter la concentration du médicament à risque. Si un seul de ces critères est coché, le patient est classé comme étant « à risque ». Le suivi pour lui est donc particulier. Avant prescription : un ECG doit être fait avec contrôle du QTc, une mesure de la pression artérielle et fréquence cardiaque ainsi qu'une kaliémie sont à réaliser. A J+7, M+1 et M+6 les examens sont à refaire.

Aucune fréquence particulière n'est précisée après ces 6 mois, mais on peut estimer raisonnable de proposer un rythme bisannuel pour réitérer ces examens.

Pour les molécules ne présentant pas de risque particulier, la base de données publique du médicament précise par exemple sur la fiche du résumé caractéristique du produit du Risperdal® 2mg, que comme pour les autres antipsychotiques, il convient de s'assurer de l'absence de facteurs de risque avant la mise en place du traitement[73]. Le nombre de facteurs de risques présents conditionnera la fréquence de suivi des paramètres.

[73] (Ministère des solidarités et de la Santé, 2022)

III/ Résultats

1) Résultats du questionnaire

Sur les 16 médecins membres de la SISA seuls 5 médecins généralistes ont répondu et aucun spécialiste malgré de multiples relances. A posteriori, nous pouvons considérer que la diffusion réalisée au mois de décembre 2022 n'est sans doute pas intervenue à une période favorable à l'obtention de réponses nombreuses. En effet, le mois de décembre 2022 a été marqué par une activité particulièrement intense dans les cabinets médicaux en raison de la reprise de l'épidémie de COVID-19 mais également d'une forte incidence des épidémies « traditionnelles », grippe et gastroentérites en tête sans compter l'impact des fêtes de fin d'année.

En raison de cette faible participation (31,2% pour seulement 5 réponses). Les chiffres obtenus ne permettent pas de brosser un portrait d'ensemble des pratiques au sein de la SISA. Nous avons donc choisi de ne pas en tenir compte et de concevoir un outil plus généraliste et plus complet sans prendre en considération les connaissances préalables ou les pratiques actuelles des répondants. Il est néanmoins intéressant de noter que les questions relatives aux recommandations de suivi et les quelques espaces d'expression libre laissés à disposition dans le questionnaire ont mis en évidence un réel défaut de recommandations officielles en la matière (ou du moins un défaut de communication sur le sujet auprès des prescripteurs puisque ceux-ci signalent ne pas en avoir connaissance dans 80% des cas) mais aussi un défaut de coordination entre prescripteurs, notamment dans le lien ville-hôpital concernant notamment les examens biologiques.

Nous tenons malgré tout à remercier chaleureusement les médecins ayant pris de leur temps pour répondre à ce questionnaire.

2) Proposition de protocole de suivi

Nous avons élaboré un protocole basé sur les recommandations de l'ANSM en ajoutant des critères issus de documents publiés ces dernières années cités en partie 2.2. Ce protocole est valable pour toute instauration de traitement ou toute augmentation de dosage d'une molécule antipsychotique. Il ne s'agit là que d'une proposition, d'une aide à la prescription, établie grâce à la synthèse des documents cités précédemment qui ne saurait se substituer à l'évaluation du médecin qui reste seul juge de la pertinence de ces examens et de leur prescription.

2.1) Proposition de tableau de suivi

Le rythme auquel contrôler les différents points (ECG, kaliémie, poids, etc.) est une proposition que nous faisons grâce aux des données rassemblées dans la documentation publiée ces dernières années :

Grâce aux données chiffrées trouvées notamment dans l'étude « *Affections métaboliques et psychiatrie* »[74] écrite par F. Duval citée en partie 1, ainsi qu'au tableau présent dans l'article « Prise de poids pharmaco-induite par les psychotropes et sa prise en charge : revue des données de la littérature »[75], ou encore via la fiche de résumé des caractéristiques du produit de certaines molécules nous avons pu définir les antipsychotiques dont le suivi doit être le plus rapproché concernant le poids, le diabète et la dyslipidémie.

Pour les neuroleptiques entraînant une prise de poids majeure ou modérée, ou des risques lipidogènes et diabètogènes hauts ou modérés, le suivi proposé est le suivant : contrôle du poids, du tour de taille, de l'IMC, de la glycémie, des triglycérides et du cholestérol (HDL, LDL) à J0, à M+1, à M+3 et à M+6. Si aucune anomalie n'est détectée jusqu'au sixième mois, la fréquence du suivi pour les années à venir sera de deux fois par an. En effet il apparaît dans les études que les bouleversements métaboliques surviennent dans les premières semaines après initiation du traitement, mais se stabilisent après la première année (comme

[74] (Duval, 2013)
[75] (O.Ruetsch, 2005)

précisé en partie 1). De plus, plus une prise de poids est détectée précocement, moins il est difficile d'y remédier.

Pour les molécules qui induisent des risques faibles ou nuls, nous avons proposé cette fréquence de suivi : à J0, à M+3 et à M+6. Malgré le fait que les études n'aient pas observé de changement métabolique majeur, la sensibilité individuelle doit être prise en compte. C'est pour cela que comme pour tous les paramètres, le suivi doit être réévalué si le patient a des facteurs de risques le prédisposant à développer un diabète, du cholestérol…, comme précisé dans les recommandations pour le bilan à réaliser avant l'instauration du traitement.

Les molécules qui ne sont pas citées dans les études se sont vues attribuer le rythme de suivi suivant : contrôle à J0, à M+3 et à M+6 car dans la majorité des cas, il s'agit de molécules de première génération, moins susceptibles d'entraîner des variations métaboliques. De plus, aucunes données ne me permettaient de justifier un suivi plus rapproché.

Une augmentation rapide et/ou massive de la valeur des paramètres contrôlés doit donner place à un suivi plus régulier, sur la même base que pour les molécules présentant des risques élevés. Le patient doit également être encouragé à surveiller son poids de façon autonome afin de détecter au plus vite un gain pondéral.

Les listes des médicaments à risque de prolonger l'intervalle QT permettent de définir les neuroleptiques pour lesquels une vigilance cardiaque particulière est recommandée. Le tableau 15 (partie 1) associant un risque plus ou moins faible d'allongement de l'intervalle QT m'a permis de rapprocher plus ou moins le suivi selon la molécule concernée. La fiche de recommandation du Dr F. Rapilly mentionnée en partie 2.2 propose un rythme (J0, J7, M+1, M+6) de surveillance que nous avons repris ici. Les mesures à J0 et à J7 sont indispensables car il est impossible de prévoir si la molécule prolongera l'intervalle de façon significative, il faut donc notamment connaître la valeur de la kaliémie (une hypokaliémie prédisposant aux torsades de pointes) en début de traitement et réitérer la mesure de celle-ci à J7, la concentration pouvant varier de façon indépendante en quelques jours[76].

[76] (Dr Ordoscopie, 2015)

Les molécules pour lesquelles il n'y a pas de risque avéré d'allongement de l'intervalle QT d'après la littérature doivent bénéficier d'un suivi dont la fréquence est à définir selon l'évaluation du risque de survenue de l'effet indésirable lors de l'interrogatoire du patient mené par le médecin (d'après les recommandations de la base de données des médicaments pour le résumé des caractéristiques du produit du Risperdal® 2mg[77]).

Les antipsychotiques sont la classe pharmacologique la plus impliquée dans la survenue des hyperprolactinémies[78], c'est pourquoi le dosage de la prolactine doit être systématique.

Comme précisé en partie 6.2, les antipsychotiques de première génération, fortement antagonistes D2, sont plus susceptibles d'entraîner des hyperprolactinémies.

Dans l'étude publiée par I. Besnard et al.[79], les scientifiques préconisent de réaliser de manière systématique un dosage à J0, afin d'avoir une valeur de référence, puis un dosage à M+3. Toutefois dans leur document, nous trouvons la preuve que certaines molécules, de part différents mécanismes combinés, sont plus hyperprolactinémiantes que d'autres. C'est pourquoi pour ces molécules, nous ajouterons un dosage à M+1 afin de déceler au plus tôt toute augmentation de la prolactinémie.

Pour les molécules non citées dans cette étude, nous nous sommes référencés à la fiche du résumé des caractéristiques du produit de chaque médicament (issue de la base de données publique du médicament), car aucune autre étude n'apportait de données précises. Les molécules dont la fiche du résumé des caractéristiques du produit estimait qu'elle provoquait un risque d'hyperprolactinémie « fréquent » sont suivies de la même manière que les molécules définies comme fortement hyperprolactinémiantes selon l'étude de I. Besnard et al.

Les professionnels de santé devront cependant surveiller l'apparition de divers symptômes tout au long du traitement pouvant suspecter une hausse importante de la prolactinémie : troubles sexuels, de la libido, des cycles menstruels ou de galactorrhée, de diagnostic

[77] (Ministère des solidarités et de la Santé, 2022)
[78] (I. Besnarda, 2011)
[79] (I. Besnarda, 2011)

d’ostéoporose. Dans les cas cités précédemment, un dosage de la prolactinémie sera à réaliser afin de déterminer si ces troubles sont causés par une hyperprolactinémie.

Aucun autre dosage n’est recommandé après celui du troisième mois de traitement, si aucune anomalie n’est détectée.

Molécules	T0	J+7	M+1	M+3	M+6
Amisulpride	PRL		PRL	PRL	
Aripiprazole	PRL			PRL	
Chlorpromazine	PRL		PRL	PRL	
Clozapine	PRL			PRL	
Cyamémazine	PRL			PRL	
Dropéridol	PRL			PRL	
Flupentixol	PRL			PRL	
Halopéridol	PRL		PRL	PRL	
Lévomépromazine	PRL			PRL	

Lithium	**PRL**			**PRL**	
Loxapine	**PRL**			**PRL**	
Olanzapine	**PRL**		**PRL**	**PRL**	
Palipéridone	**PRL**		**PRL**	**PRL**	
Penfluridol	**PRL**			**PRL**	
Périciazine	**PRL**			**PRL**	
Pimozide	**PRL**			**PRL**	
Pipampérone	**PRL**			**PRL**	
Pipotiazine	**PRL**			**PRL**	

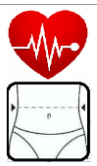
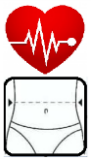
Quétiapine	**PRL**		 **PRL**	**PRL**	
Rispéridone	**PRL**		 **PRL**	**PRL**	
Sulpiride	**PRL**		**PRL**	**PRL**	
Tiapride	**PRL**		**PRL**	**PRL**	
Zuclopenthixol	**PRL**			**PRL**	

Tableau 5 : protocole de suivi cardio-métabolique

Légende :

: dosage de la kaliémie, réalisation d'un ECG, mesure de la pression artérielle

: poids du patient, tour de taille et mesure de l'IMC

: mesure de la glycémie

: dosage des triglycérides, du HDL-cholestérol et du LDL-cholestérol

PRL : dosage de la prolactinémie

2.2) Proposition de bilan pré instauration

Un interrogatoire doit être mené par le médecin afin d'écarter le plus de facteurs de risques possibles.

La base de données des médicaments, dans la fiche du résumé des caractéristiques du produit des molécules pour lesquelles aucun risque d'allongement de l'intervalle QT n'a été relaté, propose cette liste d'items à écarter avant d'instaurer un traitement pouvant causer un allongement de l'intervalle QT :

- Présence d'une maladie cardiovasculaire connue
- Antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT
- Une bradycardie
- Troubles électrolytiques pouvant entraîner des troubles arythmogènes
- Utilisation simultanée de médicaments à risque d'allonger l'intervalle QT.

Le risque d'allongement de l'intervalle QT est également augmenté lorsque[80] :

- Age > 65 ans
- Sexe féminin
- Syndrome du QT long congénital

Ces items sont également retrouvés pour certains dans la fiche proposée par F. Michel Rapilly[81] (*annexe 3*).

Les points cités précédemment ont donc été rassemblés dans la proposition de bilan pré instauration d'une molécule antipsychotique.

Des questions sur l'hygiène de vie du patient doivent être posées afin de minimiser les risques de survenue d'effets indésirables.

- Consommation de cigarettes
- Consommation de drogues

[80] (Dr Ordoscopie, 2015)
[81] (Rapilly, 2005)

- Régime alimentaire varié
- Activité physique

Enfin, l'entièreté du traitement chronique doit être analysé afin de détecter les interactions majeures éventuelles : médicaments hypokaliémiants, médicaments allongeant l'intervalle QT, médicaments inhibiteurs enzymatiques…

Les antécédents familiaux de surpoids ou d'obésité devront également être abordés, du fait de l'hérédité possible de ces maladies. En effet, selon la HAS, le degré d' «héritabilité» génétique de l'adiposité a été estimé entre 25 % et 40 %, et celui de l'obésité abdominale à 50 %[82].

Il en est de même pour le diabète, car selon la fédération française des diabétiques, lorsque l'un des deux parents est diabétique de type 2, le risque de transmission à la descendance est de l'ordre de 40% et si les deux parents sont atteints, le risque s'élève à 70%[83].

Enfin, les antécédents familiaux de dyslipidémie seront également à renseigner[84].

La fiche de bilan pré-instauration de traitement que nous proposons est la suivante :

[82] (HAS, Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours, 2011)
[83] (Fédération Française des Diabétiques)
[84] (Dr Michael H. Davidson, Dr Vishnu Priya Pulipati, 2021)

Nom :	**Age :**
Prénom :	**Sexe :**

Antécédents personnels :

- ☐ Maladie cardiovasculaire connue
- ☐ Bradycardie
- ☐ Troubles électrolytiques pouvant entraîner des troubles arythmogènes
- ☐ Syndrome du QT long congénital
- ☐ Prolactinome
- ☐ Cancer du sein
- ☐ Cancer de la prostate
- ☐ Ostéoporose

Antécédents médicaux familiaux :

- ☐ Allongement intervalle QT
- ☐ Dyslipidémie
- ☐ Surpoids/obésité
- ☐ Diabète

Hygiène de vie :

- ☐ Consommation de tabac
- ☐ Consommation de drogues
- ☐ Habitudes alimentaires
- ☐ Activité physique

- ☐ Vérification de l'entièreté du traitement chronique : puissants inhibiteurs enzymatiques, médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, médicaments hypokaliémiants.

3) Proposition de fiche patient

Le patient joue un rôle prépondérant dans la limitation de survenue des effets indésirables. C'est pour cette raison qu'il est indispensable de lui rappeler, ainsi qu'aux personnes de son entourage, les principaux points de vigilances des traitements antipsychotiques.

Nous avons donc proposé une fiche pouvant être distribuée aux patients et à leurs proches par le pharmacien ou le médecin. Cette fiche constitue un rappel des mesures hygiéno-diététiques, des signes d'alerte liés à la survenue de divers effets indésirables, des items à surveiller en autonomie ainsi que des connaissances liées aux interactions médicamenteuses.

Les principaux points de vigilance doivent être l'apparition de symptômes (durant la première semaine de traitement le plus souvent) pouvant évoquer le syndrome malin des neuroleptiques. Ce dernier regroupe la plupart du temps les symptômes suivants[85] dans cet ordre chronologique :

- Altération de la conscience avec état délirant, catatonie et mutisme, qui peut évoluer rapidement vers le coma
- Rigidité musculaire généralisée
- Hyperthermie (≥ 39°C)
- Dysautonomie

Même si elles peuvent être asymptomatiques, le patient doit également connaître les principaux symptômes d'une torsade de pointe : palpitations, syncope, sensation de faiblesse[86], afin d'alerter le plus rapidement possible son médecin traitant.

Enfin, les symptômes d'apparition d'un diabète doivent être également connus :

- Polyurie : augmentation du besoin d'uriner, nuit et jour de manière fréquente
- Polydipsie : augmentation de la soif
- Augmentation de l'appétit accompagné d'une perte de poids

[85] (HUG, 2009)
[86] (ADRIS Rythmologie Lyon, 2018)

- Fatigue importante, vision trouble[87]

Ces signes évocateurs de l'apparition de multiples effets indésirables ont l'avantage de pouvoir être détectés par le patient lui-même, ou par son entourage. C'est pourquoi ces derniers doivent les connaître et les identifier.

Des paramètres à surveiller lors d'un traitement antipsychotique (comme expliqué en partie 3.2.1) peuvent être suivis en autonomie afin de détecter une anomalie de manière précoce comme une prise de poids rapide, une tension artérielle au-dessus de la normale, ou encore une glycémie élevée. En effet, ces constantes peuvent être surveillées en pharmacie, c'est pourquoi il est nécessaire de rappeler au patient ainsi qu'à son entourage que cette démarche est possible et recommandée.

Le temps dont dispose l'équipe officinale dans sa prise en charge du patient n'étant pas limité (en comparaison avec une consultation par exemple), est plus susceptible de créer un climat de confiance entre le professionnel de santé et le patient. Ce dernier sera donc plus enclin à se confier sur des désordres d'ordre intime (troubles du cycle menstruel, baisse de libido…) pouvant être les symptômes d'une hyperprolactinémie. L'intégrer dans la fiche proposée, peut permettre au patient de se sentir plus à l'aise pour en parler de manière spontanée.

Le rôle du pharmacien est donc majeur dans le suivi du patient sous antipsychotiques, car le patient se rend à la pharmacie potentiellement plusieurs fois par mois pour le renouvellement de son traitement mais également pour des demandes spontanées au comptoir, face à des symptômes pouvant paraître sans gravité mais signalant potentiellement l'apparition progressive d'un effet indésirable majeur des neuroleptiques.

Le rôle de l'équipe officinale intervient également dans la surveillance de l'automédication car certains médicaments sans ordonnance, estimés souvent sans risque par les patients, peuvent entraîner des effets secondaires graves. Par exemple, les laxatifs stimulants doivent être évités, pouvant entraîner des troubles électrolytiques et favoriser le risque d'apparition d'une torsade de pointe. Les médicaments contenants de la pseudoéphédrine, retrouvée dans

[87] (Assurance Maladie, 2021)

certains médicaments contre les symptômes du rhume, ne doivent pas être pris du fait de son effet vasoconstricteur.

Nous avons donc réuni tous ces points de vigilance en une fiche concise à distribuer aux patients et à leur entourage.

Je prends un traitement neuroleptique :

Pour toute question relative à votre traitement, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien

J'essaye de mettre en place...

Activité physique régulière (marche, vélo, jardinage...)
Alimentation variée et équilibrée
Sevrage tabagique

Je dois contacter un professionnel de santé si...

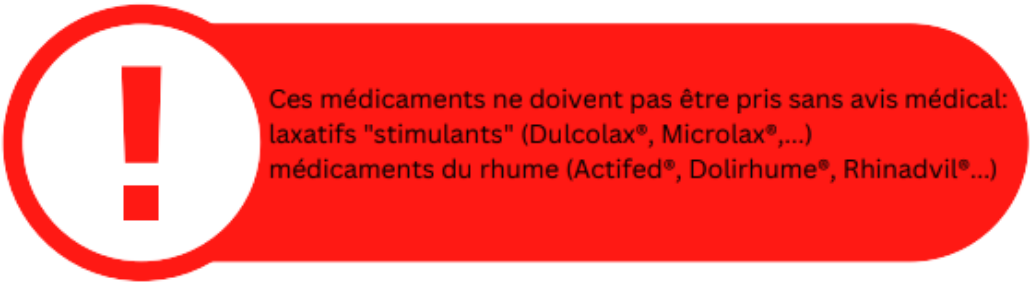
Apparition de douleur dans la poitrine, malaise, palpitations
Fièvre sans raison évidente, confusion, hallucinations
Augmentation du volume et de la fréquence des urines, sensation de soif intense, amaigrissement involontaire
J'observe des troubles intimes inhabituels (sexuels, désordre menstruel...)

Je fais attention à...

Alerter les professionnels de santé de mes traitements
Demander conseil avant de prendre un nouveau médicament

Je surveille régulièrement...

Mon poids
Ma tension (autotensiomètre à la maison, demande à la pharmacie...)



IV/ Discussions

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le faible nombre de réponses obtenues n'a pas permis d'établir un réel portrait des pratiques au sein de la SISA des Couronneries concernant le suivi des patients sous neuroleptiques. Le protocole établi est donc exempt de toute remarque ou proposition extérieure. Par conséquent, il ne constitue qu'une première étape et mérite d'être discuté et parachevé avec les membres de la SISA afin de l'adapter aux pratiques réelles.

Toutefois, les quelques réponses reçues tendraient à montrer que les médecins généralistes de la structure initient rarement de traitement antipsychotique et renvoient aisément le patient chez le médecin psychiatre prescripteur initial dans le cas où il serait nécessaire de le modifier. Cependant, ces mêmes réponses indiquent que le suivi biologique associé n'est pas toujours anticipé par le spécialiste. Le médecin généraliste a alors un rôle de vigilance particulier quant à a réalisation de ce suivi bien qu'il ne soit pas à l'origine de la prescription notamment s'il prend en charge d'autres pathologies chroniques associées, liées ou non au traitement antipsychotique (HTA, diabète…).

D'autre part, il conviendra à l'avenir de réfléchir à comment inclure les autres soignants gravitant autour des patients (IDE notamment, qui voient quotidiennement certains patients sous neuroleptiques pour l'administration des traitements ou la réalisation de prélèvements pour examens biologiques) dans un protocole plus large permettant à tous de participer au suivi de ces patients. Les possibilités sont multiples : de la simple adaptation du tableau de suivi pour une utilisation collégiale au carnet de suivi détenu par le patient et complété par les différents intervenants, servant de recueil aux différents actes, prescriptions ou opinions pharmaceutiques. On peut également espérer que les évolutions futures de Mon espace santé permettent de constituer ce support de coordination afin de ne pas multiplier les outils.

La dernière étape de ce travail au sein de la SISA serait d'observer l'évolution du nombre d'actes de suivi réalisés afin de voir si la diffusion aux prescripteurs de cet outil a permis une amélioration.

Enfin, en sortant du périmètre restreint de la SISA, une enquête plus large, au niveau régional ou national grâce à une diffusion numérique large d'un questionnaire retravaillé,

pourrait être réalisée pour tenter de faire un état des lieux plus pointu sur la prise en charge des patients sous neuroleptiques.

Conclusion

Ces dernières années, la conscience des professionnels de santé autour des effets indésirables des neuroleptiques s'est éveillée. En effet, les témoignages des médecins s'accordent sur la nécessité d'une vigilance accrue, mais déplorent un manque d'informations et de recommandations précises. C'est pourquoi le suivi n'est pas toujours correctement mené.

En effet, sans recommandations correctement définies par des experts psychiatres et diffusées par les autorités de santé, il sera toujours difficile de rendre automatique le suivi renforcé du patient sous antipsychotiques, pourtant indispensable.

La mesure de l'impact de la mise en application d'un tel protocole ne pourra être significative que si celui-ci est réalisé par le plus grand nombre de médecins et ce, sur plusieurs années.

Dernier rempart entre le patient et le médicament, le pharmacien joue un rôle prépondérant dans la diminution du risque de survenue d'effets indésirables liés aux antipsychotiques. Grâce à sa disponibilité et sa proximité, il est à même de créer une relation de confiance avec le patient, lui permettant de se confier sur les effets secondaires rencontrés. Il peut également questionner régulièrement le patient sur le rythme de suivi des différents paramètres évoqués précédemment mais également proposer des entretiens d'aide au sevrage tabagique, l'accompagner dans une démarche de rééquilibrage alimentaire, etc… le tout réalisé en collaboration étroite avec le prescripteur.

Ce n'est qu'au travers d'échanges réguliers entre professionnels, échanges que l'on peut espérer facilités par les solutions techniques apportées par le Ségur de la santé, que la question du suivi des patients atteints de pathologies chroniques pourra être correctement traitée.

Références

AFSSAPS. (2010, Mars). *Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques.* Récupéré sur https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/11/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf

Alexandre Baratta, A. M. (2010). *Les traitement biologiques en psychiatrie entre la seconde moitié du XIXE siècle et la première moitié du XXE siècle.* Récupéré sur CAIRN.INFO: https://www.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2010-6-page-539.htm

Ameli. (2021, Janvier 19). *Anomalies du cholestérol et des triglycérides : causes et conséquences.* Récupéré sur Ameli: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/trop-cholesterol-triglycerides-dans-sang-dyslipidemie/definition-causes-consequences

Ameli. (2022, Juin 30). *Surpoids et obésité : calcul d'IMC et bilan médical* . Récupéré sur Ameli: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/surpoids-obesite-adulte/calcul-imc-bilan-medical

Anne Marie Greenhalgh, L. G.-B.-R.-E. (2017, Janvier). *Meta-analysis of glucose tolerance, insulin, and insulin resistance in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis.* Récupéré sur PubMed: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27743650/

ANSM. (2018, Octobre 29). *Antipsychotiques : rappel des mesures de suivi cardio-métabolique.* Récupéré sur https://ansm.sante.fr/actualites/antipsychotiques-rappel-des-mesures-de-suivi-cardio-metabolique

ANSM. (2021, Mai 27). *Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 : point de situation jusqu'au 25 avril 2021.* Récupéré sur https://ansm.sante.fr/actualites/usage-des-medicaments-de-ville-en-france-durant-lepidemie-de-covid-19-point-de-situation-jusquau-25-avril-2021

Apichaya Puangpetch, W. U. (2018, Février 13). *Genetic polymorphisms of HTR2C, LEP and LEPR on metabolic syndromes in patients treated with atypical antipsychotic drugs.* Récupéré sur PubMed: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29441581/

Barbier, D. (2008, Mars 5). C.A.T.I.E.: le parie de l'efficience.

Bichat-Paris-Diderot, C. (s.d.). *Syndrome métabolique – Risque cardiométabolique*. Récupéré sur Université Paris Cité: https://nutrition-bichat.aphp.fr/syndrome-metabolique-risque-cardiometabolique/

Bourin, M. (2004, octobre). *Mécanisme d'action comparé des différents antipsychotiques.* Récupéré sur Mise au point.

Campanini, D. P. (2017). *DYSLIPIDEMIE.* Récupéré sur Hopitaux Universitaires de Genève: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_dyslipidemie.pdf

Canon, F. (s.d.). *L'électrocardiogramme (ECG) reflète l'activité électrique du cœur.* Récupéré sur Unisciel.

CHU, N. (2016, Juin 24). *le syndrome du QT long - description clinique de la pathologie*. Récupéré sur https://www.chu-nantes.fr/le-syndrome-du-qt-long-description-clinique-de-la-pathologie

CNPM. (2022). *Antiparkinsoniens : Les points essentiels.* Récupéré sur Pharmacomedicale.org: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiparkinsoniens-les-points-essentiels

Delaville, C. (2011, septembre 30). *Implication des systèmes monoaminergiques dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson : étude comportementale et électrophysiologique in vivo.* Récupéré sur Scemantic scholar: https://www.semanticscholar.org/paper/Implication-des-syst%C3%A8mes-monoaminergiques-dans-la-%3A-Delaville/657a067c8b0470befd12e63a713fad40fba420a4

Didier Junquero, Y. R. (2005). *Syndrome métabolique: quelle définition pour quel(s) traitement(s)?* Récupéré sur Medecine/sciences: https://www.erudit.org/fr/revues/ms/2005-v21-n12-ms1023/012011ar.pdf

Donna Ames, S. M.-L. (2016, Mars 28). *Detecting and Managing Adverse Effects of Antipsychotic Medications: Current State of Play.* Récupéré sur PubMed: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216904/

Dr Isabelle DENJOY, P. V. (2021, Mai 18). *Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome du QT long.* Récupéré sur HAS: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/1. protocole national de diagnostic et de soins syndrome du qt long cardio gen isabelle denjoy.pdf

Dr J. COSSUS, P. T. (2015). *Les tachycardies à complexes QRS larges*. Récupéré sur http://medicalux.fr/www/nicbook/Biblio/Tachycardies/Les_tachycardies_a_QRS_Larges_Urgences2015.pdf

Dr MAEKER Eric, M.-P. B. (2021, Avril). *Syndromes extrapyramidaux induits par les médicaments.* Récupéré sur Science Direct: https://www.maeker.fr/fr/humaniste/publications/2021/medicaments_extrapyramidal

Dr Ordoscopie, D. L. (2015, Novembre 27). *Médicaments & allongement de l'intervalle QT.* Récupéré sur Ordoscopie.fr: https://ordoscopie.fr/medicaments-allongement-de-lintervalle-qt/

Duval, F. (2013, Février 19). *Affections métaboliques et psychiatrie.* Récupéré sur EM Consult: https://www.em-consulte.com/article/788884/affections-metaboliques-et-psychiatrie

E.Grigoriadis, N. D. (2018). Vol 57 Chapter Two - VMAT2 Inhibitors and the Path to Ingrezza (Valbenazine). Dans N. D. E.Grigoriadis, *Progress in Medicinal Chemistry* (pp. 87-111). San Diego: Elsevier.

Électrocardiogramme (ECG). (2021, Octobre 8). Récupéré sur VIDAL: https://www.vidal.fr/sante/examens-tests-analyses-medicales/electrocardiogramme-ecg-holter.html

F Girardin, J.-M. G. (2007). *Surveillance de l'intervalle QT chez le patient psychiatrique*. Récupéré sur Revue Médicale Suisse: https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-106/surveillance-de-l-intervalle-qt-chez-le-patient-psychiatrique#T1

Flamand-Villeneuve, J. (2010, Avril). *Les perturbations métaboliques liées à la prise d'antipsychotiques de seconde génération : revue de littérature et prise en charge.*

Récupéré sur Pharmactuel: https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/759/426

Garnier, D. (2012). *Dictionnaire illustré des termes de médecine.* MALOINE.

Gavin P Reynolds, O. O. (2017, Septembre 11). *Mechanisms underlying metabolic disturbances associated with psychosis and antipsychotic drug treatment.* Récupéré sur PubMed: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892404/

Gavin P Reynolds, S. L. (2009, Novembre 17). *Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment--pharmacological mechanisms.* Récupéré sur PubMed: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19931306/

Gies, Y. L.-P. (2009). *Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique : cours et exercices corrigés.* Paris: Dunod.

HAS. (2018, Septembre). *Prescription d'activité physique et sportive - Diabète de type 2.* Récupéré sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/ref_aps_dt2_vf.pdf

HAS. (2022, Novembre 03). *Flash Sécurité Patient - « Patient sous neuroleptique… la vigilance est la bonne pratique ».* Récupéré sur HAS: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3381939/fr/flash-securite-patient-patient-sous-neuroleptique-la-vigilance-est-la-bonne-pratique

Institutcardiovasculaireparissud. (2021). *Le syndrome de QT long*. Récupéré sur Rythmo.fr: https://www.rythmo.fr/le-syndrome-de-qt-long/

J. Bobon, A. P. (1972, Mars). *Clinical classification of neuroleptics, with special reference to their antimanic, antiautistic, and ataraxic properties.* Récupéré sur PubMed: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5010592/

J. Weissenburger, J.-M. D. (2013, Février). Torsades de pointes EMC cardiologie. Elsevier Masson .

K. G. M. M. Alberti, P. Z. (2005, Decembre 19). *Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International.* Récupéré sur PubMed: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16681555/

Kostenko, A.-O. (2019-2020). Stigmatisation des personnes atteintes de psychose par les professionnels soignants en fonction du milieu de soin.

L. Samalina, M. A.-M. (2014). *Recommandations Formalisées d'Experts de l'AFPBN :prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée.* Récupéré sur L'encéphale.

La mutualité française. (2021, Juin). *La santé mentale en France.* Récupéré sur L'observatoire: https://www.mutualite.fr/actualites/les-10-chiffres-cles-de-lobservatoire-2021-sur-la-sante-mentale/

Lalonde, P. (2015). La psychiatrie au Québec : autrefois/maintenant. *Santé mentale au Québec*, 151-161. Récupéré sur https://www.erudit.org/fr/revues/smq/2015-v40-n2-smq02067/1033048ar.pdf

M. Ahmed, I. H. (2008). Prevalence and associations of the metabolic syndrome among. *Royal Academy of Medicine in Ireland*.

médicale, C. n. (2022, Mai 13). *ANTIPSYCHOTIQUES : LES POINTS ESSENTIELS*. Récupéré sur Pharmacomédicale.org: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels

Methodology, W. C. (2022). *Guidelines for ATC classification and DDD assignment.* Récupéré sur https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/

Missa, J.-N. (2010). *Peut-on parler de militantisme psychopharmacologique chez les pionniers de la psychiatrie biologie (1952-1960)?* Récupéré sur CAIRN.INFO: https://www.cairn.info/revue-sud-nord-2010-1-page-105.htm

N. Franck, F. T. (2005). *Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques* . Récupéré sur ScienceDirect: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1762571805000027

O.Ruetsch, A. H. (2005, Septembre). *Prise de poids pharmaco-induite par les psychotropes et sa prise en charge : revue des données de la littérature.* Récupéré sur Science direct: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013700605824121

OMS. (2020, Août 20). *Obésité et surpoids*. Récupéré sur https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

Orphanet. (2015). *Syndrome du QT long "bonnes pratiques en cas d'urgences".* Récupéré sur Orphanet Urgences: https://www.orpha.net/data/patho/Emg/fr/Urgences_SyndromeduQTlongfamilial-fr-768.pdf

Ottawa, C. N. (s.d.). *Maladie de Parkinson*. Récupéré sur https://cnfs.ca/pathologies/maladie-de-parkinson#:~:text=La%20pr%C3%A9sence%20accrue%20d%27ac%C3%A9tylcholine,posturale%20et%20la%20difficult%C3%A9%20d%27

Pasquier, J.-P. Z. (2013, Août 28). *Le point sur Le QT long acquis.* Récupéré sur Revue Medicale Suisse: https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-395/le-qt-long-acquis

PIETTRE, D. (2008, Juin). LES NEUROLEPTIQUES. PROVINS .

Prescrire. (2017). Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique. p. 27.

Rana, E. R. (2008, novembre 28). Adaptations neuronales dans les maladies psychiatriques associées. Poitiers.

Rapilly, F. M. (2005). *SURVEILLANCE CARDIOLOGIQUE DES PATIENTS SOUS TRAITEMENTS NEUROLEPTIQUES.* Marseille .

Raymond R MacNeil, D. J. (2016, Mai 20). *Genetics of Common Antipsychotic-Induced Adverse Effects.* Récupéré sur PubMed: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27606321/

Santé, M. d. (2022, Août 26). *RISPERDAL 2 mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit*. Récupéré sur Base de données publique des médicaments: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60260497&typedoc=R

Schürhoff F., e. a. (2018). *Centres experts schizophrénie, un outil pour le soin et la recherche: retour sur 10 ans d'expérience.* Récupéré sur Encéphale: https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.07.007

Sécurité sociale. (2021, Juillet). *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses.* Récupéré sur https://assurance-

maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport_charges_et_produits_-_propositions_de_lassurance_maladie_pour_2022_juillet_2021.pdf

Senon, P. J. (2002-2003). Les neuroleptiques. Poitiers.

Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), C. N. (2019, juin 18). *Pharmacologie du système noradrénergique.* Récupéré sur elsevier: https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/pharmacologie-du-systeme-noradrenergique

Taishiro Kishimoto, M. D. (2012, Septembre 25). *Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia.* Récupéré sur PubMed: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3566242/

Thomas, P. (2013). *Les antipsychotiques.* Lassay-les-Châteaux: Lavoisier.

V. Bianchi, S. E. (2019). *Médicaments.* De Boeck superieur.

Vidal. (2018, août 31). *Les médicaments de la schizophrénie*. Récupéré sur Vidal France: https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/schizophrenie-psychoses/medicaments.html

Yves Landry, J.-P. (2003). *Pharmacologie.* Dunod.

Yves, L., & Jean-Pierre, G. (2009). *Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique : cours et exercices corrigés.* Paris: DUNOD.

Table des illustrations

Figure 1 : classification de Lambert et Revol en 1960 (Lalonde, 2015).....19
Figure 2 : classification clinique des neuroleptiques selon Deniker et Ginestet (N. Franck, 2005) 20
Figure 3 : classification des neuroleptiques selon Bobon (J. Bobon, 1972) 21
Figure 4 : Représentation schématique des quatre voies dopaminergiques centrales (Delaville, 2011).....28
Figure 5 (Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), 2019) 29
Figure 6 : synapse dopaminergique (Gies, 2009).....30
Figure 7 : distribution des récepteurs dopaminergiques cérébraux (CNPM, 2022) 32
Figure 8 : Critères et seuils de diagnostic du syndrome métabolique selon l'OMS et le NCEP ATP III (Didier Junquero, 2005) 36
Figure 9 : Définition du syndrome métabolique selon l'International Diabetes Federation (K. G. M. M. Alberti, 2005).....37
Figure 10 : Récepteurogramme et profil métabolique des antipsychotiques (Duval, 2013) ...39
Figure 11 : profil métabolique des antipsychotiques (Flamand-Villeneuve, 2010).....43
Figure 12 : Exemples de médicaments retirés du marché en raison de l'allongement de l'intervalle QT et du risque de torsades de pointe (F Girardin, 2007) 51
Figure 13 : représentation d'un tracé ECG normal (CHU, 2016) 52
Figure 14 Mode de déclenchement d'une torsade de pointe (Dr J. COSSUS, 2015) 54
Figure 15 : Tableau résumant le niveau de risque d'allongement de l'intervalle QT pour divers médicaments (Dr Ordoscopie, 2015) d'après Thesaurus-ANSM, CBIP, Prescrire-Torsades de pointes médicamenteuses en bref.....57
Figure 16 : recommandations de suivi de patients sous neuroleptiques (AFSSAPS, 2010) 67

Tableau 1 : Classification chimique des neuroleptiques commercialisés en France (Methodology, 2022).....24
Tableau 2 : classification clinique des neuroleptiques classiques (V. Bianchi, 2019) 26
Tableau 3 : classification clinique des neuroleptiques atypiques (V. Bianchi, 2019) 27
Tableau 4 : Critères diagnostiques du diabète sucré (HAS, Prescription d'activité physique et sportive - Diabète de type 2, 2018).....45
Tableau 5 : protocole de suivi cardio-métabolique 78

ANNEXES

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

SURVEILLANCE - PHARMACOVIGILANCE

PUBLIÉ LE 29/10/2018 - MIS À JOUR LE 07/01/2021

Antipsychotiques : rappel des mesures de suivi cardio-métabolique

A la suite des résultats d'une enquête (du Dr. Marine Le Pierres pour sa thèse de psychiatrie, soutenue le 11 octobre 2018 à l'Université de Nantes.) conduite sur la base des données de l'Assurance maladie, qui met en évidence un respect insuffisant de la surveillance biologique des patients traités par antipsychotiques, l'ANSM rappelle les recommandations de suivi cardio-métabolique émises en 2010.

Un traitement par antipsychotiques peut être à l'origine d'une prise de poids et de troubles métaboliques tels que diabète et/ou dyslipidémie.

Aussi, sa mise en place et son adaptation exigent une collaboration étroite entre le psychiatre et le médecin généraliste afin d'assurer une prise en charge optimale du patient.

- Avant le traitement, il est recommandé de :
  - Rechercher les facteurs de risque du patient (antécédents médicaux, traitements en cours, hygiène de vie).
  - Pratiquer des bilans cliniques et biologiques (calcul de l'indice de masse corporel, mesure du périmètre ombilical, mesure de la pression artérielle, dosages à jeun de la glycémie, du cholestérol (total, HDL, LDL) et des triglycérides).
  - Informer les patients et leur entourage de la nécessité de consulter rapidement, en cas de survenue de symptômes évocateurs d'un diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids).
- Pendant le traitement, une surveillance étroite devra porter sur le poids, la glycémie, la pression artérielle et le bilan lipidique

  La stratégie de surveillance dépend des facteurs de risque trouvés avant l'instauration du traitement, des signes cliniques apparaissant pendant le traitement, et du traitement antipsychotique instauré.
- En cas d'anomalies détectées pendant le traitement :
  - Il est recommandé de rappeler aux patients les règles hygiéno-diététiques.
  - La prise en charge thérapeutique doit faire intervenir médecin traitant et psychiatre et peut amener, dans certains cas, à orienter le patient vers un spécialiste.

Annexe 1 : Antipsychotiques : rappel des mesures de suivi cardiométabolique (ANSM, Antipsychotiques : rappel des mesures de suivi cardio-métabolique, 2018)

Médicaments contre-indiqués en cas de QT long (liste alphabétique)

Alfuzosine
ALIMÉMAZINE
AMPHOTÉRICINE B
Amantadine
Amiodarone
Amisulpride
Amitriptyline
Amoxapine
Amphétamine
Anagrélide
Apomorphine
Arsenic trioxide
Atazanavir
Azithromycine
Bortézomib
Bosutinib
BROMPHÉNIRAMINE
CÉTIRIZINE
Chloroquine
Chlorpromazine
CIBENZOLINE
Ciprofloxacine
Citalopram
Clarithromycin
Clomipramine
Clozapine
Cocaïne
Crizotinib
CYPROHEPTADINE
Dabrafénib
Daclatasvir
Dasatinib
Desflurane,
DEXCHLORPHÉNIRAMINE
Dexmédétomidine
Dexméthylphénidate
Dihydroartémisinin-pipéraquine
Diphénhydramine
Disopyramide
Dobutamine
Dompéridone
Donépézil
Dopamine
Doxépine
DOXORUBICINE
DOXYLAMINE
Dronédarone
Dropéridol
EBASTINE
Ephédrine
Epinéphrine
(Adrénaline)
Eribuline
Erythromycine

Escitalopram
Famotidine
Felbamate
Fingolimod
Flécaïnide
Fluconazole
Fluoxétine
FLUPENTIXOL
FLUPHÉNAZINE
Formotérol
Foscarnet
Furosémide
(Frusemide)
Galantamine
Granisétron
Halofantrine
Halopéridol
Hydrochlorothiazide
Hydroquinidine
Hydroxychloroquine
Hydroxyzine
Imipramine
Indapamide
Isoflurane
ISOTHIPENDYL
Isoprotérénol
Isradipine
Itraconazole
Ivabradine
Kétoconazole
Lapatinib
LÉVOMÉPROMAZINE
Lithium
LORATADINE
MAPROTILINE
MÉFLOQUINE
MÉQUITAZINE
Méthadone
Méthylphénidate
Métoclopramide
Métronidazole
Mexilétine
MICONAZOLE
Midodrine
Mifépristone
Mirabegron
Mirtazapine
Moexipril /
Hydrochlorthiazide
Moxifloxacine
NARATRIPTAN
Nicardipine
Nilotinib
Norépinéphrine
Norfloxacin

OCTRÉOTIDE
Ofloxacin
Olanzapine
Ondansétron
Oxytocine
Palipéridone
Pantoprazole
Paroxétine
Pasireotide
Pazopanib
Pentamidine
Phentermine
Phényléphrine
Phénylpropanolamine
Pimozide
Pipampérone
PIPÉRAQUINE
Posaconazole
Prométhazine
PROPAFÉNONE
Propofol
Pseudoéphédrine
Quétiapine
Quinidine
Quinine
Rilpivirine
Rispéridone
Ritonavir
Roxythromycine
Salbutamol (Albutérol)
Salmétérol
Saquinavir
Sertraline
Sevoflurane
Sibutramine
SILDÉNAFIL
Solifénacine
Sofosbuvir
Sorafénib
Sotalol
SPIRAMYCINE
Sulpiride
SUMATRIPAN
Sunitinib
Tacrolimus
Tamoxifène
Télaprévir
Télavancin
Télithromycine
Terbutaline
Tétrabénazine
Toltérodine
Torémifène
Triméthoprime-
Sulfaméthoxazole

Trimipramine
Vandétanib
Vardénafil
VASOPRESSINE
Vémurafénib
Venlafaxine
VINCAMINE
Voriconazole

Edition Avril 2015

QT long
Orphanet urgences
www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_SyndromeduQTlong-fr Pro768.pdf *©Orphanet 2015*

Annexe 2 : Médicaments contre-indiqués en cas de QT long (liste alphabétique) (Orphanet, 2015)

SURVEILLANCE CARDIOLOGIQUE DES PATIENTS SOUS TRAITEMENTS NEUROLEPTIQUES

Nom …….. Date ……

FACTEURS DE RISQUE (troubles du rythme)

Trouble électrolytique

K^+ OUI NON Ca^{2+}OUI NON

Comorbidité cardiovasculaire connue

hypertrophie cardiaque, insuffisance cardiaque congestive…, QT long ou bradycardie sévère

OUI NON

Association à d'autres traitements médicamenteux

1. NL les plus à risque d'allongement de l'intervalle QTc en association

Certains neuroleptiques : Phénothiaziniques	Nom du médicament	Cocher
Chlorpromazine Cyamémazine Levomépromazine	Largactil® Tercian® Nozinan®	
Certains neuroleptiques : Benzamides		
Amisulpride Sulpiride Sultopride Tiapride	Solian® Dogmatil®, Synédil®, Barnétil* Tiapridal®,Equilium®,	
Certains neuroleptiques : butyrophénones		
Halopéridol	Haldol®	
Autres		
Pimozide	Orap*	

2. Autres médicaments allongeant espace QTc

AntiH1	Nom du médicament	Cocher
Mizolastine	Mizollen®	
Autres		
Bépridil Diphémanil Erythromycine IV Halofantrine Moxifloxacine Pentamidine Spiramycine IV	Unicordium® Diphémanil PCH ERY® Halfan® Izilox® Pentacarinat® Rovamycine®	

Annexe 3 : Surveillance cardiologique des patients sous traitements neuroleptiques partie 1 (Rapilly, 2005) Page 1

Antiarythmique classe I a	Nom du médicament	Cocher
Quinidines Hydroquidines Disopyramide	Sérécor® Rythmodan et forme LP Isorythm et forme LP Rythmodan LP	
Antiarythmique classe III		
Amiodarone Sotalol Bretylium	Cordarone®, Corbionax®, Amiodarone®. Sotalex® 80 mg ou 160 Sotalol® 80 mg ou 160 Cordium®	

3. Médicaments hypokaliémiants

Diurétiques hypokaliémiants	Nom du médicament	Cocher
furosémide	Lasilix®	
Bumétamide	Burinex®	
Hydrochlorothiazide	Esidrex®	
Indapamide	Fludex®	
Ciclétanine	Tenstaten®	
Laxatifs stimulants	Bisacodyl, séné boldo,cascara	
Glucocorticoïdes	Fludrocortisone, Hydrocortisone, prédnisone…	
Tetracoside	Synacthène®	
Amphotéricine B	Fungizone®	

4. Médicaments responsables d'interactions pharmacocinétiques

5. Monothérapie à forte dose

GROUPE A RISQUE

Un seul facteur de risque classe le patient dans un groupe à risque.

PRESCRIRE
- **un ECG : contrôle du QTc, avant la mise sous traitement**
- **prendre TA et fréquence cardiaque**
- **un ionogramme : kaliémie**

SURVEILLANCE - **à 7 jours, 1 mois, 6 mois si possible**

URGENCE
- **privilégier voie orale**
- **proscrire Neuroleptiques les plus à risque***

Annexe 3 : Surveillance cardiologique des patients sous traitements neuroleptiques partie 2 (Rapilly, 2005) Page 2

Etat des lieux du suivi des patients sousneuroleptiques au sein de la SISA des Couronneries *Annexe 4*

Madame, Monsieur, dans le cadre de ma thèse sur le rôle du pharmacien dans le suivi des patients sous neuroleptiques en ville, j'ai élaboré un questionnaire visant à faire unétat des lieux du suivi actuel des patients suivant ce type de traitement. L'objectif final sera de savoir comment, au sein de la SISA, nous pouvons faire évoluer de manière positive ce suivi en intégrant le pharmacien d'officine.

Le questionnaire qui suit a été réalisé sur la base des recommandations de l'AFSSAPS (2010). Ces recommandations n'ont pas été mises à jour depuis, seul un rappel de l'importance du suivi a été fait par l'ANSM faisant suite à la thèse de Marie Le Pierres «surveillance biologique du syndrome métabolique après initiation d'un traitement antipsychotique ». Cette thèse mettait en avant une très nette sous-évaluation des conséquences métaboliques de ces traitements.
Les molécules que nous considérons dans le cadre de cette enquête sont les suivantes :

Chlorpromazine (Largactil®)
Lévomépromazine (Nozinan®)
Cyamémazine (Tercian®)
Périciazine (Perphénazine®)
Pipotiazine (Piportil®)
Halopéridol (Haldol®)
Pipampérone (Dipiperon®)
Dropéridol (Droleptan®)
Flupentixol (Fluanxol®)
Zuclopenthixol (Clopixol®)
Pimozide (Orap®)
Penfluridol (Semap®)
Loxapine (Loxapac®)
Clozapine (Leponex®)
Olanzapine (Zyprexa®)
Quétiapine (Xeroquel®)
Sulpiride (Dogmatil®)
Tiapride (Tiapridal®)
Amisulpride (Solian®)
Lithium (Téralithe®)
Rispéridone (Risperdal®)
Aripiprazole (Abilify®)
Palipéridone (Xeplion®)

Questions relatives à votre exercice

Quelle est votre spécialité ?

- Médecine générale
- Psychiatrie
- Cardiologie
- Dermatologie
- Pédiatrie
- Angiologie
- Autre :

Avez-vous déjà instauré vous-même un traitement antipsychotique ?

- Oui, régulièrement
- Oui, mais rarement
- Non

Questions relatives aux patients

Au cours de votre consultation avec le patient, vous l'interrogez sur ses antécédents médicaux personnels :

- Diabète
- Obésité
- Dyslipidémie
- Evénements cardiaques divers
- Aucune question sur les antécédents médicaux personnels du patient
- Autre :

Au cours de votre consultation avec le patient, vous l'interrogez sur ses antécédents médicaux familiaux :

- Diabète
- Obésité
- Dyslipidémie
- Evénement cardiaques divers
- Aucune question sur les antécédents médicaux familiaux du patient

- Autre :

Prise en compte des interactions médicamenteuses

Je regarde l'intégralité du traitement chronique

- Oui
- Non

Mesures hygiéno-diététiques

Si le patient est fumeur

- J'évoque le sevrage tabagique à chaque consultation
- J'évoque le sevrage tabagique de temps en temps
- Je n'évoque jamais le sevrage tabagique
- La mise en place d'un sevrage tabagique compliquerait trop la prise en charge du patient

Je rappelle les mesures hygiéno-diététiques avec orientation vers un spécialiste si nécessaire : nutritionniste, diététicien, etc…

- A chaque consultation
- De temps en temps
- Jamais
- Autre :

Y a-t-il d'autres thèmes que vous abordez avec le patient qui ne sont pas parmi les items ci-dessus ?

Parmi les examens de suivi ci-dessous, lesquels pratiquez-vous et à quelle fréquence ?

Mesure du poids et calcul de l'IMC :

- En début de traitement (M0)
- A M+1
- A M+2
- Mensuellement

- Trimestriellement
- Annuellement
- Cela dépend des molécules
- Autre :

Mesure du périmètre abdominal :

- En début de traitement (M0)
- A M+1
- A M+2
- Mensuellement
- Trimestriellement
- Annuellement
- Cela dépend des molécules
- Autre :

Mesure de la glycémie à jeun :

- En début de traitement (M0)
- A M+1
- A M+2
- Mensuellement
- Trimestriellement
- Annuellement
- Cela dépend des molécules
- Autre :

Réalisation du bilan lipidique :

- En début de traitement (M0)
- A M+1
- A M+2
- Mensuellement
- Trimestriellement
- Annuellement
- Cela dépend des molécules
- Autre :

Mesure de la pression artérielle

- En début de traitement (M0)
- A M+1
- A M+2
- Mensuellement
- Trimestriellement
- Annuellement
- Cela dépend des molécules
- Autre :

Mesure de la kaliémie

- En début de traitement (M0)
- A M+1
- A M+2
- Mensuellement
- Trimestriellement
- Annuellement
- Cela dépend des molécules
- Autre :

Réalisation d'un ECG

- En début de traitement (M0)
- A M+1
- A M+2
- Mensuellement
- Trimestriellement
- Annuellement
- Cela dépend des molécules
- Autre :

Si vous détectez une anomalie au cours d'un suivi de routine, quelle conduite adoptez-vous ?

Le traitement a été mis en place par un spécialiste :

- Je change de dosage

- Je change de molécule au sein de la même classe de neuroleptique
- Je change de classe
- Je renvoie vers le spécialiste prescripteur
- Autre

J'ai moi-même instauré ce traitement :

- Je change de dosage
- Je change de molécule au sein de la même classe de neuroleptique
- Je change de classe
- Je renvoie vers le spécialiste
- Autre :

Concernant les moyens dont vous disposez

Possédez-vous un référentiel de recommandations de suivi d'un patient sous antipsychotique ?

- Oui (si oui, préciser lequel dans « autre »)
- Non
- Autre :

Avez-vous un lien avec un psychiatre avec qui vous pouvez échanger à ce propos ?

- Oui, interne à la SISA
- Oui, avec un psychiatre libéral
- Oui, avec un psychiatre de l'hôpital
- Non

Mettez-vous à profit ce lien pour échanger sur la prise en charge de vos patients (prescription médicamenteuse et suivi associé) ?

- Oui
- Non (si non, préciser pour quelle(s) raison(s) dans « autre »)
- Autre :

L’organisation de réunions de concertation pluriprofessionnelles au sein de la SISA (regroupant MG, IDE, pharmaciens, psychiatres…etc) apporterait-elle une plue value pour le suivi de vos patients sous neuroleptiques ?

- Oui
- Non
- Autre :

Avez-vous des remarques supplémentaires ou des propositions à formuler sur le suivi en ville du patient sous neuroleptique ?

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

SERMENT DE GALIEN

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Résumé

Ces dernières décennies ont vu l'essor de l'utilisation des antipsychotiques de deuxième génération, limitant des effets indésirables bien connus des neuroleptiques de première génération comme les troubles moteurs. Néanmoins ces neuroleptiques, pour certains, accentuent le risque de survenue de troubles métaboliques, d'événements cardiaques et d'autres effets indésirables pouvant être limités par un suivi accru. C'est pourquoi il est crucial de mettre en place un protocole de suivi médical pour les patients sous antipsychotiques afin de surveiller l'apparition d'effets secondaires.

Nous avons donc élaboré un protocole basé sur les recommandations de l'ANSM en ajoutant des critères issus de documents publiés ces dernières années. Ce protocole est valable pour toute instauration de traitement ou toute augmentation de dosage d'une molécule antipsychotique. Il ne s'agit là que d'une proposition, d'une aide à la prescription, qui ne saurait se substituer à l'évaluation du médecin qui reste seul juge de la pertinence de ces examens et de leur prescription.

Mots clefs : Neuroleptiques, effets indésirables, protocole de suivi