

**THESE**  
  
**pour le**  
  
**DIPLÔME D'ETAT**  
  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
  
**par**  
  
**Delphine ROUTON-DESBOIS**

*Présentée et soutenue publiquement le 9 Mai 2006*

**LES DYSLIPIDEMIES**  
  
**CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES**  
  
**TRAITES PAR**  
  
**NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES**

**Président :** Monsieur Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie, Nantes  
**Membres du jury :** Madame Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Praticien hospitalier,  
Nantes  
Madame Anne-Marie TU XUAN, Pharmacien, Nantes

# Sommaire

<b>Sommaire</b> .....	4
<b>Liste des abréviations</b> .....	10
<b>Liste des figures et des tableaux</b> .....	11
<b>Introduction</b> .....	12
<b>PARTIE I : LES SCHIZOPHRENIES</b> .....	14
I.    INTRODUCTION : LES PSYCHOSES.....	15
1. Définition .....	15
2. Classification.....	15
II.   LES SCHIZOPHRENIES .....	16
1. Historique.....	16
2. Epidémiologie .....	17
3. Clinique des schizophrénies .....	17
3.1. <i>Le trépied schizophrénique</i> .....	17
3.1.1. La dissociation psychique .....	17
3.1.2. Le délire .....	18
3.1.3. L'autisme .....	18
3.2. <i>Les formes cliniques</i> .....	18
3.2.1. La schizophrénie paranoïde .....	18
3.2.2. La schizophrénie hébéphrénique.....	19
3.2.3. La schizophrénie catatonique.....	19
3.2.4. La schizophrénie simple .....	19
4. Diagnostic et évaluations cliniques des schizophrénies.....	19
5. Principales hypothèses étiologiques.....	20
5.1. <i>Hypothèse dopaminergique</i> .....	20
5.2. <i>Autres hypothèses biochimiques</i> .....	22

5.2.1.	Hypothèse noradrénergique .....	22
5.2.2.	Hypothèse sérotoninergique .....	23
5.3.	<i>Hypothèse neurodéveloppementale</i> .....	23
5.4.	<i>Hypothèse neurodégénérative</i> .....	24
6.	Traitements et schizophrénies .....	24
6.1.	<i>Traitements médicamenteux</i> .....	24
6.2.	<i>Les psychothérapies</i> .....	24
6.3.	<i>Les prises en charges psychosociales</i> .....	24
 <b>PARTIE II : LES NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES</b> .....		25
 I.    LES NEUROLEPTIQUES .....		26
1.	Classifications .....	26
1.1.	<i>Selon la structure chimique</i> .....	26
1.2.	<i>Selon l'activité thérapeutique</i> .....	26
2.	Propriétés pharmacologiques des neuroleptiques .....	27
2.1.	<i>Neuroleptiques classiques</i> .....	27
2.2.	<i>Neuroleptiques atypiques</i> .....	28
2.3.	<i>Intérêt des neuroleptiques atypiques par rapport aux neuroleptiques classiques</i> ...	30
 II.   LISTE DES NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES : LEPONEX ; ZYPREXA ; RISPERDAL ; SOLIAN ; ABILIFY ET AUTRES .....		30
1.	Clozapine, LEPONEX® .....	30
1.1.	<i>Structure chimique</i> .....	30
1.2.	<i>Pharmacologie</i> .....	31
1.2.1.	Pharmacocinétique .....	31
1.2.2.	Pharmacodynamie .....	31
1.3.	<i>Indications</i> .....	31
1.4.	<i>Effets indésirables</i> .....	32
2.	Olanzapine, ZYPREXA® .....	33
2.1.	<i>Structure chimique</i> .....	33
2.2.	<i>Pharmacologie</i> .....	34
2.2.1.	Pharmacocinétique .....	34
2.2.2.	Pharmacodynamie .....	34
2.3.	<i>Indications</i> .....	35

2.4.	<i>Effets indésirables</i> .....	35
3.	Rispéridone ; RISPERDAL®.....	36
3.1.	<i>Structure chimique</i> .....	35
3.2.	<i>Pharmacologie</i> .....	36
3.2.1.	Pharmacocinétique .....	36
3.2.2.	Pharmacodynamie .....	37
3.3.	<i>Indications</i> .....	37
3.4.	<i>Effets indésirables</i> .....	37
4.	L' amisulpride, SOLIAN®.....	38
4.1.	<i>Structure chimique</i> .....	38
4.2.	<i>Pharmacologie</i> .....	38
4.3.	<i>Indications</i> .....	38
4.4.	<i>Effets indésirables</i> .....	39
5.	L'aripiprazole, ABILIFY®.....	39
5.1.	<i>Pharmacologie</i> .....	40
5.2.	<i>Indications</i> .....	40
5.3.	<i>Effets indésirables</i> .....	40
6.	La Loxapine, LOXAPAC®.....	40
7.	Neuroleptiques atypiques non commercialisés en France.....	41
7.1.	<i>La quétiapine</i> .....	41
7.2.	<i>La ziprasidone</i> .....	41
7.3.	<i>Le sertindole</i> .....	42
<b>PARTIE III : LA PHARMACOVIGILANCE</b> .....		43
I.	DEFINITIONS .....	44
1.	La Pharmacovigilance .....	44
2.	Effets indésirables du médicament.....	44
II.	SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE .....	45
1.	Centres Régionaux de Pharmacovigilance.....	45
1.1.	<i>Recueil et évaluations des informations</i> .....	46
1.2.	<i>Information et formation des professionnels de santé</i> .....	46
1.3.	<i>Expertise, conseil et enquête</i> .....	47

2. Comité technique de Pharmacovigilance .....	47
3. Commission Nationale de Pharmacovigilance.....	47
4. L'AFSSAPS .....	48
III. ROLES DES PROFESSIONNELS DE SANTE .....	49

## **PARTIE IV : LES HYPERLIPIDEMIES INDUITES PAR LES NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES .....**

50

I. FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES.....	51
1. Introduction.....	51
2. Les facteurs de risque inaccessibles .....	51
2.1. <i>Le sexe</i> .....	51
2.2. <i>L'âge</i> .....	52
2.3. <i>L'hérédité</i> .....	52
3. Les facteurs de risque accessibles .....	52
3.1. <i>La sédentarité</i> .....	52
3.2. <i>Le tabagisme</i> .....	52
3.3. <i>L'hypertension artérielle</i> .....	53
3.4. <i>L'obésité</i> .....	53
3.5. <i>Le diabète</i> .....	54
3.6. <i>Les anomalies lipidiques</i> .....	55
3.7. <i>Le syndrome métabolique</i> .....	56
3.8. <i>Autres facteurs</i> .....	57
3.9. <i>Conclusion</i> .....	57
4. Contexte chez le schizophrène .....	57
4.1. <i>Mortalité de la schizophrénie</i> .....	57
4.2. <i>Facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients schizophrènes</i> .....	58
4.2.1. Le tabagisme .....	58
4.2.2. L'obésité .....	58
4.2.3. Le diabète.....	59
4.2.4. Les dyslipidémies.....	59
4.2.5. Syndrome métabolique.....	59
4.2.6. Conclusion.....	59

II. LES HYPERLIPIDEMIES INDUITES PAR LES NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES.....	60
1. Revues de la littérature.....	60
2. Recueil des déclarations de Pharmacovigilance.....	60
3. Exploitation des données.....	62
3.1. <i>Lla clozapine</i> .....	62
3.1.1. Analyse et synthèse de la littérature .....	62
3.1.2. Présentation des dossiers.....	63
3.1.3. Synthèses.....	64
3.2. <i>L'olanzapine</i> .....	65
3.2.1. Analyse et synthèse de la littérature .....	65
3.2.2. Présentation des dossiers.....	68
3.2.3. Synthèses.....	68
3.3. <i>La rispéridone</i> .....	69
3.3.1. Analyse et synthèse de la littérature .....	69
3.3.2. Présentation des dossiers.....	69
3.3.3. Synthèses.....	70
3.4. <i>L'amisulpride</i> .....	70
3.5. <i>L'aripiprazole</i> .....	70
3.6. <i>Autres antipsychotiques non commercialisés en France</i> .....	70
3.6.1. La quétiapine.....	70
3.6.2. La ziprasidone .....	71
3.7. <i>Synthèse</i> .....	71
4. Mesures préventives et curatives face à la dyslipidémie.....	72
4.1. <i>Prévention</i> .....	72
4.2. <i>Mesures correctives et curatives</i> .....	72
5. Hypothèses mécanistiques.....	75
5.1. <i>Première hypothèse</i> .....	75
5.2. <i>Seconde hypothèse</i> .....	75
5.3. <i>Troisième hypothèse</i> .....	75
5.4. <i>Quatrième hypothèse</i> .....	76
6. Propriétés des neuroleptiques atypiques .....	76

6.1.Avantages .....	76
6.2.Inconvénients.....	77
7. Perspective thérapeutique.....	77
7.1.Approche du système endocannabinoïde .....	78
7.2.Représentant unique des bloqueurs sélectifs des récepteurs CB <sub>1</sub> : Le rimonabant, ACOMPLIA® .....	79
7.2.1. Programme RIO (Rimonabant In Obesity).....	79
7.2.1.1. RIO-Lipids .....	79
a) Méthodologie .....	79
b) Résultats.....	80
7.2.1.2. RIO-Diabetes .....	80
a) Méthodologie .....	80
b) Résultats.....	81
7.2.1.3. RIO-North America et RIO-Europe.....	81
a) Méthodologie .....	81
b) Résultats.....	82
7.2.2. Résultats du groupe STRATUS.....	82
7.2.3. Tolérance du rimonabant .....	82
7.2.4. Conclusion.....	82
<b>Conclusion.....</b>	<b>84</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>86</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>93</b>

# Liste des abréviations

AFSSAPS: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM 10 : Classification internationales des maladies

CRPV : Centre Régionale de Pharmacovigilance

DDL : Dear Doctor Letter

DSM IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders

EAL: Exploration des Anomalies Lipidiques

IMC: Index de Masse Corporelle

PANSS: Positive and negative syndrome scale

RIO: Rimonabant In Obesity

RCP: Résumé des Caractéristiques du Produit

SANS: Scale for the assessment of negative symptoms

SAPS: Scale for the assessment of positive symptoms

SEP: Syndrome extrapyramidal

STRATUS: Studies with Rimonabant and Tabacco Use

## Liste des figures

**Figure 1 :** Schéma des quatre voies dopaminergiques

**Figure 2 :** Organisation du Système National de Pharmacovigilance

**Figure 3 :** Cas de dyslipidémies sous clozapine déclarés aux CRPV

**Figure 4 :** Cas de dyslipidémies sous olanzapine déclarés aux CRPV

## Liste des tableaux

**Tableau 1 :** Présentation des vingt cas de dyslipidémies déclarés aux CRPV

**Tableau 2 :** Hypertriglycéridémie sous olanzapine

**Tableau 3 :** Etudes des paramètres lipidiques chez 13 patients sous olanzapine

**Tableau 4 :** Cas de dyslipidémies sous rispéridone déclarés aux CRPV

**Tableau 5 :** Impact de la suractivité du système endocannabinoïde sur la balance énergétique

# Introduction

La schizophrénie, psychose chronique, est un véritable problème de santé publique qui touche environ 1% de la population mondiale, soit 600000 personnes en France principalement des sujets jeunes de moins de 25 ans. [1]

Les progrès de la médecine et de la science avec le développement de nouvelles molécules et de protocoles thérapeutiques ajustés ont permis aux patients psychotiques d'améliorer leur qualité de vie.

L'apparition des neuroleptiques atypiques a été une réelle avancée thérapeutique dans la prise en charge des schizophrénies et d'autres psychoses (troubles bipolaires, dépression psychotique, psychose sénile), grâce à une meilleure efficacité et une meilleure tolérance par rapport aux traitements antérieurs basés sur la prise de neuroleptiques classiques (Phénothiazines, Butyrophénones, Benzamides).

Mais ces traitements par neuroleptiques atypiques qui permettent à un certain nombre une vie sociale quasiment normale sont systématiques et ne peuvent être interrompus sous peine de récurrence des symptômes de la maladie.

Comme dans tout traitement à long terme, les risques d'apparition d'effets indésirables sont donc majorés et incitent à une grande vigilance.

Des observations répétées, sur plusieurs années, de dyslipidémies associées parfois à une prise de poids et/ou à un diabète et les risques majeurs de complications cardiovasculaires qui en découlent, suscitent de réelles inquiétudes.

Aussi nous avons décidé d'étudier les perturbations lipidiques lors d'un traitement par neuroleptiques atypiques à partir d'une analyse de la littérature, et suite au recueil des déclarations faites aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

Dans une première partie, nous nous attacherons à définir « les schizophrénies ».

Dans une seconde partie, nous détaillerons les mécanismes d'action des neuroleptiques et présenterons les différents neuroleptiques atypiques commercialisés en France et dans le monde.

Dans une troisième partie, nous présenterons le Système National de Pharmacovigilance en insistant sur ses objectifs qui sont le bon usage et la sécurité d'emploi du médicament.

Dans une quatrième partie, nous proposerons une analyse qui permettra de mieux apprécier les risques métaboliques encourus, à partir de la littérature et des données issues des CRPV. Nous y aborderons également les perspectives thérapeutiques inhérentes à ces perturbations.

**PARTIE I :**  
**LES SCHIZOPHRENIES**

# I. Introduction : Les psychoses

## 1. Définition

Les psychoses se définissent comme des états psychiques caractérisés par une altération profonde de la conscience et une perte de contact avec la réalité du sujet. [2]

Elles peuvent s'accompagner d'une méconnaissance de l'état morbide, c'est-à-dire l'incapacité du patient à prendre conscience de sa maladie. L'apparition de délires, d'hallucinations et d'angoisse est également décrite. [3]

## 2. Classification

Deux types de psychoses sont distingués:

- **Les psychoses aiguës**, qui sont d'apparition brutale et d'évolution rapide vers la guérison. Elles peuvent être la conséquence, entre autres, d'un choc émotionnel, d'un échec scolaire ou professionnel ou d'une situation familiale difficile. Parmi elles, nous pouvons identifier les bouffées délirantes polymorphes, la confusion mentale, la manie et la mélancolie. Bien que transitoires, elles peuvent être parfois les premiers signes d'un trouble chronique. Des neuroleptiques sont généralement administrés.
  
- **Les psychoses chroniques**, qui sont représentées par :
  - Les schizophrénies,
  - Les psychoses délirantes chroniques telles que la paranoïa, la paraphrénie, les psychoses hallucinatoires chroniques,
  - Les psychoses affectives ou psychoses maniaco-dépressives
  - Les troubles psychotiques chroniques secondaires à des affections organiques (troubles psychotiques liés à la démence sénile, psychose alcoolique, paralysie générale,...). [2]

Nous insisterons dans notre travail sur les schizophrénies, principale indication des neuroleptiques atypiques.

## II. Les schizophrénies

### 1. Historique

La schizophrénie est un concept récent et n'a été réellement identifiée qu'à la fin du XIXème siècle.

Dès 1863, Kahlbaum en donne une première notion : « processus morbide survenant à la puberté, marqué par des phases de dépression et d'excitation et aboutissant à la démence ». Vers 1870-1875, il décrit avec son élève Hecker, l'hébéphrénie et la catatonie. (Psychoses de l'adulte)

Puis, entre 1883 et 1908, Kraepelin publie son traité de psychiatrie, dans lequel il distingue la folie maniaco-dépressive et la *dementia praecox*. Il segmente cette dernière en trois formes principales (paranoïde, catatonique et hébéphrénique) et la caractérise par deux éléments : un appauvrissement intellectuel mais également affectif et un trouble chronique qui survient sans cause extérieure et évolue de manière déficitaire. [3]

C'est en 1911, dans *Dementia praecox* ou Groupe des Schizophrénies, que Bleuler définit le concept de schizophrénie :

« Nous désignons sous le nom de démence précoce ou schizophrénie un groupe de psychoses qui évolue tantôt sur le mode chronique, tantôt par poussées, qui peut s'arrêter ou rétrocéder à n'importe quel stade, mais qui ne permet sans doute pas de *restitutio ad integrum* complète. Ce groupe est caractérisé par une altération de la pensée, du sentiment et des relations avec le monde extérieure d'un type spécifique et qu'on ne rencontre nulle part ailleurs. » Il rajoute dans cette définition, qu' « il existe dans tous les cas une scission nette des fonctions psychiques (...) » [1]

## 2. Epidémiologie

La schizophrénie, véritable problème de santé publique, concerne environ 1% de la population mondiale, soit 600000 personnes en France. Selon l'étude de Häfner (1991-1993), elle touche surtout les sujets jeunes de moins de 25 ans : 61,6% des hommes et 47,4% des femmes atteints.

Son incidence est estimée entre 0,2 et 0,6 pour mille. [1]

## 3. Clinique des Schizophrénies

### 3.1. Le trépied schizophrénique

L'approche clinique s'organise autour du trépied schizophrénique :

- la dissociation psychique ou discordance,
- le délire,
- l'autisme.

#### 3.1.1. La dissociation psychique

La dissociation psychique est dans le dictionnaire des termes de médecine [4] un synonyme de discordance défini par une « rupture de l'unité psychique ». En France, elle s'articule autour de trois pôles :

- La dissociation de la pensée, qui se traduit au niveau du langage, par diverses manifestations : des arrêts brutaux des idées appelés barrage, un ralentissement du débit verbal et un abaissement de la tonalité avec un retour à la normale, des néologismes, une schizophasie (langage dépourvu de sens), des idées sans suite logique... Une caractéristique importante de la pensée du patient schizophrène est l'ambivalence, qui se définit par l'affirmation de deux choses contradictoires en même temps.

- La discordance affective, qui se manifeste par l'indifférence, le détachement, le négativisme, l'éroussement affectif avec l'incapacité d'exprimer les émotions, la régression...
- La dissociation des comportements et la dissociation motrice, qui s'exprime par l'indécision, les stéréotypies, le maniérisme, l'écholalie, le mimétisme. [1]

### 3.1.2. Le délire

Celui-ci peut se définir comme un désordre des facultés mentales caractérisé par une suite de convictions fausses, en opposition avec la réalité et l'évidence. Il est polymorphe, articule de multiples thèmes tels la persécution, la jalousie, le mysticisme, la mégalomanie... Il est souvent hallucinatoire, notamment sur le plan sensoriel. [1]

### 3.1.3. L'autisme

L'autisme schizophrénique peut être considéré comme une introversion pathologique avec altération du rapport à la réalité, voire même une opposition au monde extérieur. Le patient peut alors se construire son propre monde et semble se clore sur lui-même. [1]

## 3.2. Les formes cliniques

Les principales formes cliniques habituellement retrouvées dans les manuels sont au nombre de quatre : paranoïde, hétéphrénique, catatonique et simple.

### 3.2.1. La schizophrénie paranoïde

Cette forme est reconnue comme la forme la plus fréquente et la plus productive du point de vue symptomatique. Le délire paranoïde s'y trouve au premier plan. Elle semble survenir plus tardivement que les autres formes et s'installe souvent suite à un ou plusieurs accès délirants aigus. Elle répond le mieux aux traitements neuroleptiques et évolue habituellement par poussées alternant avec des phases de rémissions partielles. [1]

### 3.2.2. La schizophrénie hébéphrénique

Elle représente environ 20% des formes de schizophrénies et correspond cliniquement aux démences précoces décrites par Kraepelin. Elle débute chez le sujet jeune. Le tableau clinique est dominé par le retrait social, la perte d'intérêt, l'apathie, l'indifférence affective ; le délire est peu exprimé voire absent. Elle répond mal aux traitements neuroleptiques et évolue de façon insidieuse. [1]

### 3.2.3. La schizophrénie catatonique

C'est une forme exceptionnelle actuellement. La discordance psychomotrice est au premier plan, avec inertie, maniérisme, stéréotypies et négativisme. La stupeur catatonique la caractérise et consiste en un état d'immobilité et de mutisme presque total. Mais des accès de fureur catatonique peuvent survenir brutalement. [1]

### 3.2.4. La schizophrénie simple

La schizophrénie simple se caractérise par une installation progressive et insidieuse d'un affaiblissement intellectuel et affectif, une perte de la volonté, une diminution des capacités à travailler et à veiller sur ses propres besoins, évoluant vers un abêtissement. Son existence est actuellement discutée. [1]

## 4. Diagnostic et évaluations cliniques des schizophrénies

Actuellement, deux classifications internationales sont utilisées pour le diagnostic des schizophrénies et permettent de distinguer la psychose maniaco-dépressive des schizophrénies. Ces systèmes internationaux de diagnostic opérationnel standardisés sont :

- le *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* soit DSM IV,
- la *Classification internationale des maladies*, soit CIM 10.

Parallèlement, des échelles d'appréciation des symptômes ont été créées pour homogénéiser le recueil d'informations cliniques. Elles sont à vocation diagnostique, dimensionnelle ou évolutive.

Les échelles les plus couramment utilisées sont basées sur la description des symptômes psychotiques classés en deux catégories :

- les symptômes dits positifs ou productifs
- les symptômes négatifs ou déficitaires.

Parmi elles, nous pouvons citer la SANS ( Scale for the Assessment of Negative Symptoms), la SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms), et la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). [1]

## 5. Principales hypothèses étiologiques

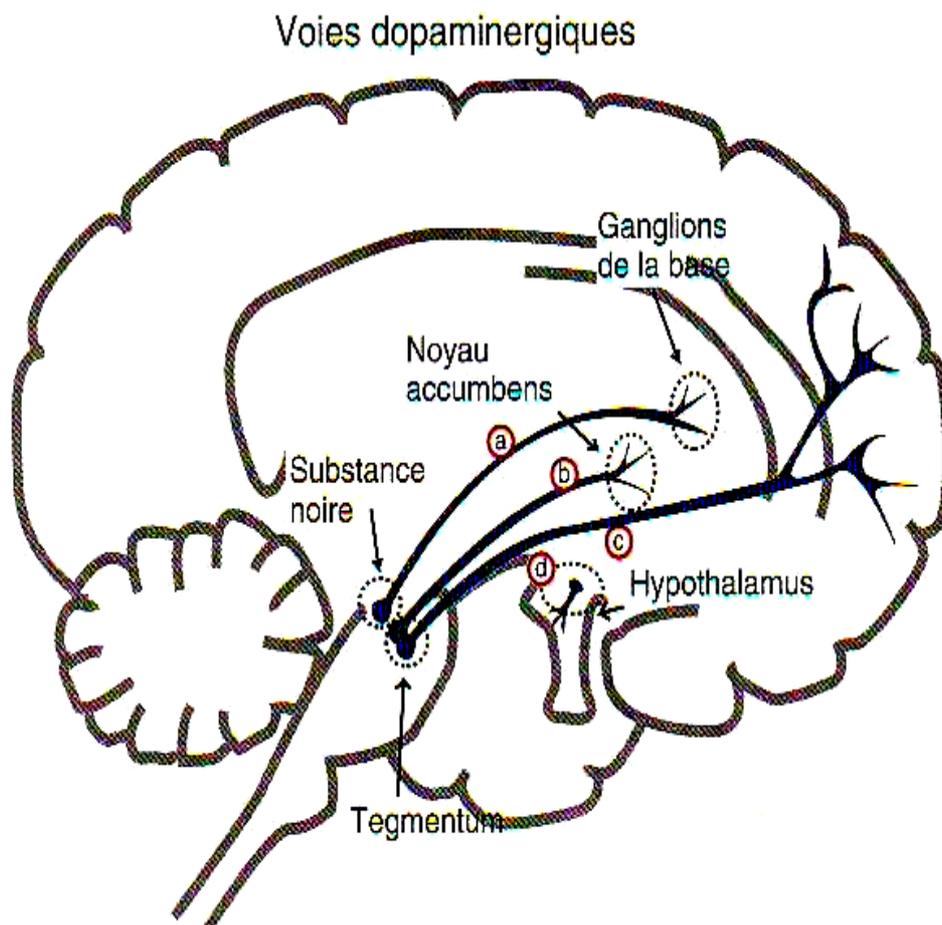
Devant la richesse sémiologique des schizophrénies, les bases biologiques de ces dernières demeurent encore méconnues. Une des premières hypothèses évoquées met en jeu la transmission dopaminergique. Depuis quelques années, des travaux sont dirigés vers une théorie neurodéveloppementale mais également neurodégénérative.

### 5.1. Hypothèse dopaminergique

La dopamine semble jouer un rôle fondamental dans la symptomatologie des schizophrénies. En effet, des données biologiques, d'imageries fonctionnelles ou pharmacologiques mettent en évidence un dysfonctionnement du système dopaminergique. Ainsi, les agonistes dopaminergiques tels que les amphétamines, qui augmente la transmission dopaminergique et inhibe sa recapture, ou la L-Dopa peuvent entraîner une exacerbation des expressions psychotiques préexistantes ou une apparition d'épisodes délirants aigus chez des patients sans antécédent. [5]

Le système dopaminergique est principalement constitué de quatre voies :

- la voie nigrostriée (a)
- la voie mésolimbique (b)
- la voie mésocorticale (c)
- la voie tubéro-infundibulaire. (d)



**Figure 1** : Schéma des quatre voies dopaminergiques [6]

a) La **voie nigrostriée** s'étend de la substance noire du tronc cérébral vers les ganglions de base et le striatum. Elle fait partie du système nerveux extrapyramidal et contrôle la motricité. Elle est ainsi impliquée dans l'apparition d'effets extrapyramidaux lors d'un traitement par neuroleptiques.

b) La **voie mésolimbique** envoie ses projections neuronales de l'aire tegmentale ventrale vers le noyau accumbens qui appartient au système limbique. Une hyperactivité dopaminergique dans cette zone expliquerait l'ensemble des symptômes productifs (délires, hallucinations) des psychoses.

c) La **voie mésocorticale** est liée à la seconde. Les corps cellulaires des neurones sont situés dans le tegmentum ventral, au niveau du tronc cérébral mais ces projections sont dirigées vers le cortex frontal et préfrontal. Au cours de la maladie, elle interviendrait dans la production des symptômes déficitaires, suite à une hypoactivité dopaminergique à ce niveau.

d) La **voie tubéro-infundibulaire** s'étend de l'hypothalamus à l'hypophyse antérieure et régule la sécrétion de prolactine dans la circulation sanguine. [6]

L'hypothèse biochimique actuellement retenue des schizophrénies est donc d'une part un déficit de la transmission dopaminergique nigrostriée et mésocorticale et d'autre part, une hyperactivité de cette transmission dans l'aire mésolimbique. [5]

## 5.2. Autres hypothèses biochimiques

### 5.2.1. Hypothèse noradrénergique

La noradrénaline, dérivé hydroxylé de la dopamine, a été précocement impliquée dans les modifications biologiques observées au cours des troubles schizophréniques. Cette hypothèse, proposée par Sternberg et al. [7], est basée sur une probable hyposensibilité des récepteurs  $\alpha_2$  présynaptiques, impliqués dans un rétrocontrôle négatif. En effet, des études ont mis en évidence un lien entre l'augmentation globale de l'activité noradrénergique cérébrale et l'intensification des symptômes schizophréniques. [8]

### 5.2.2. Hypothèse sérotoninergique

Cette hypothèse repose sur l'existence de perturbations fonctionnelles des systèmes sérotoninergiques (pré- et post-synaptiques) retentissant sur de multiples systèmes de neurotransmission (glutamate, dopamine, noradrénaline, acétylcholine). Le développement des neuroleptiques atypiques est basé entre autre sur cette hypothèse.

Bien que ces hypothèses soient l'objet de nombreuses études, elles sont toutefois moins solides que l'hypothèse dopaminergique. [8]

### 5.3. Hypothèse neurodéveloppementale

Un développement anormal du cerveau du fœtus, lors des premiers stades de la sélection neuronale, pourrait être à l'origine des schizophrénies.

En effet, des recherches épidémiologiques ont révélées que les troubles schizophrènes étaient plus fréquents chez les sujets ayant des antécédents de complications obstétricales (infections virales au cours du développement fœtal, retard de croissance fœtale, maladies auto-immunes ou autres pathologies chez la mère). [6]

Des arguments génétiques ont été aussi apportés, notamment par les études de jumeaux et d'adoption. Des anomalies génétiques multiples seraient à l'origine des schizophrénies et les travaux de recherches ont permis d'identifier certains marqueurs. Néanmoins, le mode de transmission reste à l'heure actuelle inconnu. D'autres facteurs associés seraient alors mis en cause.

Ainsi, en 1983, Mc Gue et Gottesman propose un modèle étiopathogénique des troubles schizophréniques, où différents facteurs (génétiques et environnementaux), présents chez un même sujet, s'additionnent, permettant, à partir d'un seuil donné, à la maladie de se développer. Les troubles schizophréniques seraient de ce fait d'étiologie plurifactorielle. [1]

## 5.4. Hypothèse neurodégénérative

Les études de neuro-imagerie, montrant la présence d'anomalies à la fois fonctionnelles et structurales dans le cerveau de schizophrènes, permettraient d'évoquer un processus neurodégénératif avec une perte progressive des fonctions neuronales au cours la maladie. [6] Cependant, les données actuelles de la littérature s'accordent pour éloigner cette hypothèse. [1]

## 6. Traitements et schizophrénies

### 6.1. Traitements médicamenteux

Les neuroleptiques restent les médicaments de référence pour le traitement des schizophrénies. Un chapitre y sera consacré.

Les antidépresseurs sont également souvent indiqués si la dépression prédomine.

D'autres médicaments peuvent être associés à ces traitements de référence, notamment les benzodiazépines, en cas d'insomnies ou d'anxiété, et les thymorégulateurs.

### 6.2. Les psychothérapies

L'alliance de traitements pharmacologique et psychosocial, malgré la différence de cible de leur action apparaît comme complémentaire dans le traitement de la schizophrénie. Les psychothérapies individuelles, familiales et sociales jouent un rôle primordial.

### 6.3. Les prises en charges psychosociales

Il est essentiel de proposer la construction d'un projet socio-professionnel ou occupationnel, par un accompagnement personnalisé afin d'offrir des perspectives d'évolution adaptées aux capacités et aux besoins de ces patients particulièrement vulnérables C'est le rôle de différentes structures telles les foyers thérapeutiques, les centres d'aides par le travail, les emplois protégés, les associations d'usagers. [9]

PARTIE II :  
LES NEUROLEPTIQUES  
ATYPIQUES

# I. Les neuroleptiques

## 1. Classifications

### 1.1. Selon la structure chimique

Nous pouvons distinguer:

➤ Les neuroleptiques de première génération avec :

- Les phénothiazines dont le chef de file est la chlorpromazine,
- Les thioxanthènes avec le flupentixol
- Les butyrophénones, représentées entre autre par l'halopéridol,
- Les benzamides substitués, famille du sulpiride.

➤ Les neuroleptiques de seconde génération avec:

- Les dibenzodiazépines, avec la clozapine et l'olanzapine,
- Les dérivés du benzoxazole représentés notamment par la rispéridone,
- Les quinolinones, famille de l'aripiprazole. [10]

### 1.2. Selon l'activité thérapeutique

**Lambert et Revol** (1960) répartissent les neuroleptiques selon un axe allant d'un pôle « sédatif », à gauche, à un pôle « incisif » à droite ; ainsi ceux de gauche seront plus actifs sur les états d'agitation tandis que ceux dits de droite seront donnés dans les manifestations délirantes des psychoses.

**Delay et Deniker** (1961) définissent un histogramme des trois types d'action suivants: excitation, délire et hallucinations, inertie.

**Bobon** (1972) propose une étoile à six branches sur laquelle sont quantifiés les effets antidélirant, anti-autistique, ataraxique, antimaniaque, adrénolytique et extrapyramidal.

**Deniker et Ginestet** (1975) les classent suivant la prédominance de leurs effets :

- Les neuroleptiques « incisifs » indiqués en cas de passivité, de déficit, tels que le sulpiride, le trifluoperidol,
- Les neuroleptiques « sédatifs » donnés dans les psychoses où prédomine l'agitation (lévomepromazine, sultopride),
- Les neuroleptiques polyvalents ayant une dominante antipsychotique, avec des propriétés sédatives ou désinhibitrices (chlorpromazine, halopéridol),
- Les neuroleptiques moyens présentant une activité thérapeutique modérée.

**Petit et Colonna** (2001) introduisent un concept de « bipolarité ». Un même neuroleptique, en fonction de sa posologie peut avoir un effet désinhibiteur ou sédatif. On distingue ainsi les neuroleptiques unipolaires qui ne sont jamais désinhibiteurs, des neuroleptiques bipolaires, qui sont stimulants à faible dose. [11]

## 2. Propriétés pharmacologiques des neuroleptiques

### 2.1. Les neuroleptiques classiques

Le mécanisme d'action des neuroleptiques classiques repose sur le blocage des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>, notamment au niveau des quatre voies dopaminergiques: la voie mésolimbique, la voie mésocorticale, la voie nigrostriée, et la voie tubéro-infundibulaire. Cet effet est responsable, d'une part de l'efficacité thérapeutique et d'autre part de l'aggravation des symptômes déficitaires de la schizophrénie.

En effet, une hyperactivité de la voie mésolimbique serait responsable des symptômes positifs. Ainsi, un blocage des récepteurs D<sub>2</sub> postsynaptiques au niveau de cette zone permettrait de réduire voire de supprimer ce type de symptômes.

Par contre, du fait d'un déficit dopaminergique pré-existant au niveau mésocortical dans la schizophrénie, on observe une apparition ou une aggravation des symptômes négatifs lors de ce blocage. On parle de « syndrome déficitaire induit par les neuroleptiques ».

De même, un blocage des récepteurs D<sub>2</sub> de la voie nigrostriée entraîne des troubles moteurs de type parkinsonien. A long terme, un phénomène d'hypersensibilisation des récepteurs peut apparaître et être à l'origine de dyskinésies tardives.

Enfin, la quatrième voie étant responsable de la régulation de la sécrétion de prolactine, on assiste à une hyperprolactinémie responsable de galactorrhée, d'aménorrhée et parfois de stérilité.

Les neuroleptiques classiques présentent d'autres propriétés pharmacologiques, notamment le blocage des récepteurs muscariniques, entraînant des effets anticholinergiques tels que sécheresse buccale, trouble de l'accommodation, rétention urinaire et constipation. De plus, il semblerait que l'apparition du syndrome extra-pyramidal (SEP) soit liée à un déficit dopaminergique et à un excès d'acétylcholine, qui en découle au niveau nigrostrié. Ainsi les neuroleptiques fortement anticholinergiques donneraient moins de SEP.

Ce sont également des antagonistes alpha-adrénergiques et histaminiques provoquant respectivement des troubles cardiovasculaires de type hypotension orthostatique, et une prise de poids et une somnolence. [6]

## 2.2. Les neuroleptiques atypiques

Ces neuroleptiques ont la propriété d'être des antagonistes dopaminergiques mais également sérotoninergiques. Or, au niveau des quatre voies dopaminergiques, la sérotonine et la dopamine interfèrent. En effet, la libération de dopamine par les terminaisons axonales est inhibée par la sérotonine mais le degré de contrôle varie d'une voie à l'autre.

Ainsi, **au niveau nigrostrié**, la sérotonine se lie à des récepteurs 5HT<sub>2A</sub> postsynaptiques des neurones à dopamine et exerce un effet inhibiteur puissant sur la libération de dopamine. L'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques par les neuroleptiques atypiques va donc entraîner une augmentation de la libération de la dopamine et de surcroît une compétition au sein des récepteurs D<sub>2</sub> entre cette dernière et ces neuroleptiques. Or, d'après la tomographie à émission de positons chez un schizophrène, il semblerait que les antipsychotiques atypiques se fixeraient moins facilement aux récepteurs D<sub>2</sub> que les neuroleptiques classiques. Il y aurait donc une inversion du blocage des récepteurs D<sub>2</sub> et donc une réduction des effets extrapyramidaux et des dyskinésies tardives.

**Au niveau mésocortical**, les récepteurs 5HT<sub>2A</sub> prédominent ; on observe une augmentation du pool de dopamine via le blocage des récepteurs sérotoninergiques et un faible antagonisme des récepteurs dopaminergiques. De ce fait, les neuroleptiques atypiques permettent une amélioration des symptômes négatifs.

**Concernant la voie tubéro-infundibulaire**, la sécrétion de prolactine par les cellules hypophysaires est sous le contrôle de la dopamine et de la sérotonine. En effet, la première l'inhibe après stimulation des récepteurs D<sub>2</sub> tandis que la seconde l'augmente par stimulation des récepteurs 5HT<sub>2A</sub>. L'antagonisme sérotonine/dopamine des neuroleptiques atypiques permet donc un équilibre entre ces deux effets. Il y a donc en théorie une atténuation de l'hyperprolactinémie. Cependant, en pratique, suivant la molécule, la réduction de la prolactine est plus ou moins importante.

**Au niveau du système mésolimbique**, l'antagonisme sérotoninergique n'est pas suffisant pour inverser le blocage des récepteurs D<sub>2</sub> et donc les neuroleptiques atypiques maintiennent une activité sur les symptômes positifs. [6]

### 3. Intérêt des neuroleptiques atypiques par rapport aux neuroleptiques classiques

De nombreuses études comparatives ont été effectuées ces dernières années afin de mettre en évidence l'efficacité des neuroleptiques atypiques.

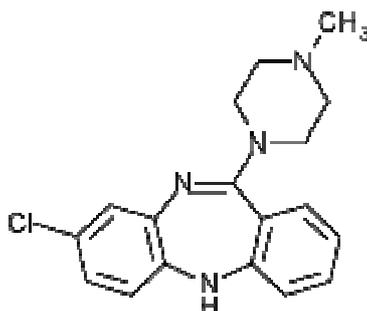
Du fait de leurs propriétés pharmacologiques, les neuroleptiques atypiques ont une meilleure efficacité grâce à leur action, d'une part sur la symptomatologie positive et d'autre part sur les symptômes déficitaires. De plus, leur antagonisme au niveau nigrostrié permettant une atténuation des troubles extrapyramidaux, conduit à une meilleure tolérance au traitement. [12]

## II. Liste des neuroleptiques atypiques : LEPONEX ; ZYPREXA ; RISPERDAL ; SOLIAN ; ABILIFY et autres

### 1. Clozapine, LEPONEX®

#### 1.1. Structure chimique

La clozapine appartient à la famille des dibenzodiazépines, structure tricyclique proche des phénothiazines. [13]



## 1.2. Pharmacologie

### 1.2.1. Pharmacocinétique

La clozapine est rapidement absorbée en quasi-totalité (90 à 95%) au niveau gastro-intestinal. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques et le pic plasmatique est obtenu en 1 à 4 heures en cas de deux prises quotidiennes. [13] Elle subit un effet de premier passage hépatique modéré, sa biodisponibilité absolue étant par conséquent entre 50 à 60%.

Sa métabolisation est presque complète et parmi ses métabolites, seul le déméthyl présente une activité pharmacologique, qui est cependant moindre que celle de la clozapine. L'élimination des métabolites se fait dans les urines (50%) ainsi que dans les fèces (30%). Sa demi-vie d'élimination est en moyenne de 12 heures. [14]

### 1.2.2. Pharmacodynamie

Les propriétés pharmacologiques de la clozapine sont très complexes et le lien entre celles-ci et les effets cliniques font encore l'objet de nombreuses études. Cependant, les travaux expérimentaux chez l'animal ont montré une faible activité antagoniste des récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> tandis que celle pour les récepteurs D<sub>4</sub> est importante. [14] Elle possède également des propriétés antagonistes sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub> et  $\alpha$ -adrénergiques. Enfin, elle est connue pour ses effets anticholinergiques, en bloquant les récepteurs muscariniques, et antihistaminergiques. [13] Ainsi certaines de ces propriétés expliquent d'une part les effets bénéfiques sur les symptômes négatifs et la quasi-absence de syndrome extra-pyramidal et d'autre part plusieurs effets indésirables tels une sédation, une prise de poids, des effets anticholinergiques pouvant être induits par l'administration de clozapine. [14]

## 1.3. Indications

Elle est indiquée dans le traitement des schizophrénies résistantes aux autres neuroleptiques, ainsi que chez les patients schizophrènes présentant des effets indésirables neurologiques sévères et irréversibles avec les autres antipsychotiques classiques mais également atypiques.

La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents prescrits à une posologie adéquate pendant une durée suffisante.

La clozapine peut également être proposée dans le traitement des troubles psychotiques susceptibles d'apparaître dans la maladie de Parkinson, en seconde intention. [14]

#### 1.4. Effets indésirables

Bien qu'elle n'entraîne pas de troubles extra-pyramidaux, ni de galactorrhée, la clozapine présente un risque majeur: l'agranulocytose. Celle-ci se définit par la diminution importante du nombre de polynucléaires et par ce biais peut être responsable de complications infectieuses parfois fatales. [13] Cet effet ayant été identifié précocement avant sa mise sur le marché, une surveillance très stricte de la formule leucocytaire est mise en place lors de l'instauration du traitement. Ainsi seuls les patients présentant une formule sanguine normale pourront bénéficier de ce traitement. L'agranulocytose survenant majoritairement dans les dix-huit premières semaines de traitement, un contrôle hebdomadaire est effectué au cours de cette période puis cette surveillance se poursuit une fois par mois. Si une modification de la numération est observée (globules blancs < 3000/mm<sup>3</sup> et polynucléaires neutrophiles PNN < 1500/mm<sup>3</sup>), le traitement par clozapine est aussitôt arrêté. [14]

D'autres effets, bien que plus rares, sont à prendre en compte. En effet, la clozapine peut être responsable de troubles cardiaques, notamment une tachycardie, une hypotension orthostatique et des modifications de l'électroencéphalogramme. L'hypotension peut induire des syncopes plus ou moins graves mais une instauration progressive du traitement peut limiter ce risque. [13]

Des cas de myopathies et de cardiopathies potentiellement fatales ont également été rapportés en début de traitement. Ainsi, si une de ces atteintes est suspectée, le traitement devra être interrompu et le patient devra consulter rapidement un cardiologue. [14]

La clozapine est connue pour diminuer le seuil épiléptogène de manière dose-dépendante et de surcroît induire des convulsions. Dans ce cas, la dose journalière administrée est réduite et un traitement anticonvulsivant peut être mis en place, tout en tenant compte des interactions médicamenteuses. [14] La carbamazépine ne devra pas être associée à la clozapine du fait de son effet myelodépresseur. [13]

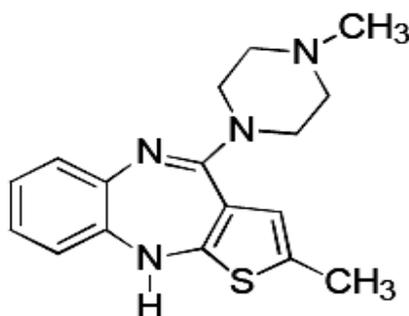
Les effets les plus fréquents restent une sédation, une asthénie, une sialorrhée, une prise de poids, des effets anticholinergiques tels que constipation, troubles de l'accommodation, rétention urinaire, une fièvre. [14]

Enfin, depuis quelques années, des études rapportent l'apparition de troubles métaboliques, notamment un diabète mellitus et des dyslipidémies chez des patients traités par clozapine. Une rétrospective de ces travaux sera effectuée dans la dernière partie.

## 2. Olanzapine, ZYPREXA®

### 2.1. Structure chimique

L'olanzapine est un dérivé thiénobenzodiazépinique, structure chimiquement proche de la clozapine et de la quétiapine. [13]



## 2.2. Pharmacologie

### 2.2.1. Pharmacocinétique

L'olanzapine est bien absorbée (85%) après administration orale et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes au bout de 5 à 8 heures. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques avoisine les 93%.

Elle est fortement métabolisée au niveau hépatique par conjugaison et oxydation. Une dizaine de métabolites a pu être identifiée, notamment le 10-N-glucuronide, l'olanzapine-N-oxyde et l'olanzapine-N-deméthyl, très faiblement actifs par rapport à la molécule mère.

L'élimination de l'olanzapine et de ses métabolites se fait principalement par voie urinaire. La demi-vie d'élimination est comprise entre 27 et 38 heures chez le sujet sain jeune, cependant elle varie selon l'âge et le sexe. Ainsi, elle est allongée chez la personne âgée par rapport au sujet jeune ; de même elle est prolongée chez la femme par rapport à l'homme. La clairance est quant à elle réduite dans les deux cas. Le tabagisme peut également influé ces deux paramètres. Cependant, un ajustement posologique ne semble pas nécessaire chez ces diverses populations. [15]

### 2.2.1. Pharmacodynamie

L'olanzapine présente une grande affinité pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> et D<sub>4</sub>, les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, les récepteurs muscariniques,  $\alpha_1$ -adrénergiques et histaminiques H<sub>1</sub>. Les études in vitro ont pu montrer que l'olanzapine se fixait d'avantage aux récepteurs 5HT<sub>2</sub> qu'aux récepteurs D<sub>2</sub>, ce qui expliquerait son activité antipsychotique et la faible apparition de troubles extrapyramidaux au cours du traitement. [15]

## 2.3. Indications

L'olanzapine est indiquée dans le traitement des schizophrénies. Celle-ci s'est montrée efficace au long cours après une réponse favorable au traitement.

Elle peut également être proposée dans des épisodes maniaques modérés à sévères.

Elle est donnée en prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque.

## 2.4. Effets indésirables

La somnolence est l'effet secondaire le plus fréquent. Il est donc nécessaire d'avertir les automobilistes et les conducteurs de machines de ce risque. On peut néanmoins le réduire en prescrivant la dose le soir au coucher. D'autres effets plus rares, sur le système nerveux central ont été signalés, tels que des convulsions chez des sujets à risque, des vertiges, des réactions dystoniques aiguës, une hyperprolactinémie et un syndrome malin des neuroleptiques. Ce dernier se traduit par des sueurs, une hyperthermie, une rigidité, une bradykinésie, un mutisme et une incontinence. [13]

Au niveau cardiovasculaire, une hypotension orthostatique peut être observée. Des études récentes ont également montré que l'administration de Zyprexa® serait associée à des effets cérébrovasculaires indésirables, tels que des accidents vasculaires cérébraux.

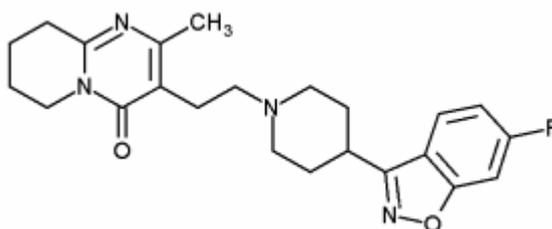
Des élévations transitoires et asymptomatiques des enzymes hépatiques ont été constatées chez 2% des patients traités.

Enfin, l'olanzapine peut être responsable de troubles anticholinergiques du fait de son antagonisme, une augmentation de l'appétit, une prise de poids ainsi que des troubles métaboliques du même ordre que ceux induits par la clozapine tels des dyslipidémies et un diabète de type 2. [14]

### 3. Rispéridone ; RISPERDAL®

#### 3.1. Structure chimique

La Rispéridone est une benzisoxazole, structure bicyclique. [13]



#### 3.2. Pharmacologie

##### 3.2.1. Pharmacocinétique

L'absorption de la rispéridone est complète au niveau du tractus gastro-intestinal, après administration par voie orale et le pic de concentration plasmatique est obtenu en 1 à 2 heures.

L'effet de premier passage hépatique est important du fait de l'action du cytochrome P450 2D6, donnant naissance à un métabolite, dont l'activité est comparable à celle de la molécule mère, la 9-hydroxy-rispéridone. La rispéridone est également métabolisée par N-déalkylation. Son métabolite actif et elle-même se fixent fortement aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine et à l' $\alpha_1$ -glycoprotéine.

La rispéridone est majoritairement éliminée par voie urinaire (70%), dont la moitié sous forme active, mais également par voie fécale (14%). La demi-vie d'élimination de la fraction active, soit la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone, étant de 24 heures, une à deux administrations quotidiennes suffisent. [14]

### 3.2.2. Pharmacodynamie

Son profil pharmacologique est beaucoup plus simple que celui de la clozapine. Elle est antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>. Elle a également une forte affinité pour les récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  adrénergiques et les récepteurs histaminiques H<sub>1</sub>. Contrairement à la clozapine et à l'olanzapine, elle ne possède pas de propriété anticholinergique.

Bien que considérée comme neuroleptique atypique, la rispéridone peut à fortes doses induire des SEP du fait de son action antagoniste puissante sur les récepteurs D<sub>2</sub>, similaire à celle de l'halopéridol. [6]

D'un point de vue clinique, elle améliore les symptomatologies positives et négatives de la schizophrénie. [14]

### 3.3. Indications

Elle est indiquée chez l'adulte dans le traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques aiguës et chroniques et a prouvé son efficacité lors de traitement au long cours.

Elle peut aussi être proposée chez l'enfant, présentant un retard mental et des troubles du comportement de type agressivité, agitation, impulsivité, automutilations en monothérapie. [14]

### 3.4. Effets indésirables

Les effets les plus communs entraînés par l'administration de Risperdal® sont l'insomnie, l'agitation, l'anxiété et les céphalées.

Du fait de ces propriétés pharmacologiques, on peut observer une somnolence en cas de fortes doses, une hypotension orthostatique pouvant être minimisée par une instauration progressive du traitement et une prise de poids.

De même que les neuroleptiques classiques, elle peut induire une hyperprolactinémie, du fait de son action anti-D<sub>2</sub> importante, se traduisant cliniquement par une galactorrhée, une gynécomastie, des anomalies du cycle menstruel et une aménorrhée ; ces troubles endocriniens sont plus fréquents chez les enfants.

Des troubles extrapyramidaux ont été décrits mais ils sont réversibles suite à une diminution des posologies ou à l'arrêt du traitement. Enfin elle peut provoquer un syndrome malin comme les neuroleptiques classiques. [14]

## 4. L' amisulpride, SOLIAN®

### 4.1. Structure chimique

C'est une benzamide proche du sulpiride.

### 4.2. Pharmacologie

Selon les littératures, l'amisulpride est classé soit parmi les neuroleptiques classiques, soit avec les neuroleptiques atypiques car il entraîne peu d'effets extrapyramidaux. En effet, il présente une affinité sélective et prédominante pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> du système limbique alors que celle pour les récepteurs de la voie nigrostriée est faible. De plus, il n'a aucune activité sur les récepteurs sérotoninergiques, contrairement aux derniers antipsychotiques. [14]

### 4.3. Indications

Le Solian® est indiqué dans le traitement des psychoses, en particulier des troubles schizophréniques aigus ou chroniques, caractérisés par des symptômes positifs (par exemple délire, hallucinations, troubles de la pensée) et/ou des symptômes négatifs (par exemple émoussement affectif, retrait émotionnel et social), y compris lorsque les symptômes négatifs sont prédominants. [14]

#### 4.4. Effets indésirables

Les effets indésirables fréquemment répertoriés sont les suivants :

- Une augmentation de la prolactinémie, réversible à l'arrêt du traitement ;
- Insomnie, anxiété, agitation,
- Des symptômes extrapyramidaux (tremblements, hypertonie, hypersalivation, akathisie, hypokinésie, généralement modérés aux posologies d'entretien),
- Une prise de poids.

L'amisulpride peut également être responsable de constipation, de nausées et vomissements et d'une sécheresse buccale.

Des rares cas de complications cardiaques, tels une hypotension, une bradycardie ou des torsades de pointes ont été rapportés.

De plus l'apparition de dyskinésies tardives a pu être observée lors d'une administration prolongée.

Enfin, des cas de dystonies aiguës (torticolis spasmodiques, trismus, crises oculogyres...), de réactions allergiques, de crises convulsives et de syndrome malin ont été notifiés. [14]

### 5. L'aripiprazole, ABILIFY®

Une nouvelle classe thérapeutique d'antipsychotiques voit le jour. Il s'agit des agonistes partiels dopaminergiques, le premier médicament issu de celle-ci étant l'aripiprazole.

## 5.1. Pharmacologie

L'aripiprazole est d'une part agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> et possède d'autre part une action agoniste partielle sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>1A</sub> et antagoniste sur les récepteurs 5HT<sub>2A</sub>. En augmentant l'activité de la dopamine dans les régions hypodopaminergiques tout en diminuant celle-ci dans les aires hyperdopaminergiques cérébrales, l'aripiprazole pourrait avoir ainsi une action antipsychotique sans les effets secondaires usuels des neuroleptiques classiques. [16]

## 5.2. Indication

L'indication approuvée pour l'Abilify® est le traitement des schizophrénies. [14]

## 5.3. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent observés au cours du traitement ont été étourdissement, insomnie, akathisie, somnolence, tremblement, céphalée, asthénie, troubles de la vision et troubles gastro-intestinaux comme nausées, vomissements, dyspepsie et constipation. [14]

## 6. La Loxapine, LOXAPAC®

La loxapine a une structure apparentée à celle de la clozapine mais possède des propriétés cliniques singulières. En effet, à doses usuelles, elle se comporte comme un neuroleptique classique avec des effets secondaires de type SEP et hyperprolactinémie. Néanmoins, à plus faible dose, elle pourrait avoir des propriétés atypiques. Du fait de ce contexte, cette molécule ne sera pas étudiée dans la suite de l'exposé. [6]

## 7. Neuroleptiques atypiques non commercialisés en France

Il existe de nouvelles molécules répondant à la définition des neuroleptiques atypiques mais qui ne sont pas encore commercialisées en France.

### 7.1. La quétiapine

Cette molécule est une benzothiazépine, structure proche de celle de la clozapine et de l'olanzapine.

D'un point de vue pharmacologique, ses propriétés diffèrent de celles de la clozapine. En effet, elle présente une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub> et 5HT<sub>6</sub>, les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  et les récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub>. Au niveau des récepteurs dopaminergiques, elle se lie modérément aux récepteurs D<sub>2</sub> et faiblement aux récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>4</sub>.

Ainsi, la quétiapine est très atypique car elle n'est pas responsable d'effets extrapyramidaux, ni d'augmentation de la prolactine, quelle que soit la dose. Les études ont également démontré son efficacité sur les symptômes positifs mais aussi négatifs de la schizophrénie. De ce fait, elle peut être privilégiée dans le traitement de la maladie de Parkinson et dans les psychoses, notamment les schizophrénies et les troubles bipolaires. [13]

### 7.2. La ziprasidone

La ziprasidone est une pipérazine benzisothiazolylée.

Son profil pharmacologique est très particulier. En effet, c'est un puissant antagoniste des récepteurs sérotoninergiques de type 5HT<sub>1D</sub>, 5HT<sub>2A</sub> et 5HT<sub>2C</sub> et dopaminergiques D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>. Cependant, la liaison aux premiers est prédominante, ce qui explique la faible incidence de syndrome extrapyramidal au cours du traitement.

Son affinité pour les récepteurs adrénergiques est modérée et faible pour les récepteurs histaminergiques, entraînant une faible prise de poids.

Sa spécificité réside dans son agonisme des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> et dans son inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ainsi ces dernières caractéristiques laissent supposer l'utilisation potentielle de la ziprasidone non seulement dans les troubles psychotiques mais aussi dans la dépression et l'anxiété. [13]

### 7.3. Le sertindole

C'est un phénylindole, structure dérivée de la sérotonine.

Son affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5HT<sub>2A</sub> et 5HT<sub>2C</sub> et  $\alpha_1$ -adrénergiques est très forte tandis que celle pour les récepteurs muscariniques, histaminiques et  $\alpha_2$ -adrénergiques reste modérée. Au niveau des voies dopaminergiques, le sertindole aurait une activité antagoniste importante au niveau limbique et au niveau de l'aire tegmentaire ventrale tandis qu'il en serait dépourvu dans la région nigrostriée, ce qui expliquerait l'absence de syndrome extrapyramidal. [13]

Cette molécule a été commercialisée dans différents pays européens et était préconisée dans le traitement des troubles psychotiques. Cependant, elle a été retirée du marché suite à des effets secondaires cardiaques sérieux. Des recherches sont en cours pour améliorer ce type de complications. [17]

**PARTIE III :**  
**LA PHARMACOVIGILANCE**

La maîtrise du risque et du bon usage du médicament repose non seulement sur les données issues du dossier d'AMM mais également sur celles qui proviennent de l'utilisation des médicaments après leur commercialisation. Cette évaluation des risques liés aux médicaments et l'analyse du rapport bénéfice-risque en situation réelle d'utilisation, constituent une priorité dans le domaine du bon usage du médicament. La pharmacovigilance s'y emploie et occupe dans ce domaine une place prépondérante. [18]

## I. Définitions

### 1. La Pharmacovigilance

La Pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effets indésirables, résultant de l'utilisation des médicaments ou des produits à usage humain, y compris les produits contraceptifs et les médicaments dérivés du sang, dès leur commercialisation. Elle prend en compte l'ensemble des risques médicamenteux, c'est-à-dire d'une part dans le cadre de l'utilisation normale du médicament et d'autre part dans celui du mésusage ou de l'abus de médicament. Elle contribue ainsi au bon usage du médicament.

Elle procède soit par recueil des observations supposées être des effets indésirables, soit par étude systématique de type épidémiologique. [19]

Cette veille sanitaire est indispensable car la mise en évidence des effets indésirables au cours des essais cliniques est limitée notamment par la taille de l'échantillon, la durée des expérimentations et la méconnaissance de la tolérance du médicament dans les "conditions normales d'utilisation".

### 2. Effets indésirables du médicament

**Un abus de médicament** est un usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique, de médicament, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

**Un effet indésirable** est défini comme une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

On distingue plusieurs effets indésirables :

- **Effet indésirable grave** : effet indésirable létal ou mettant la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.
- **Effet indésirable inattendu** : effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

**Un mésusage** est une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP). [19]

## *II. Système national de Pharmacovigilance*

### 1. Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Afin de favoriser les échanges d'informations avec les professionnels de santé, la Pharmacovigilance française est organisée en un réseau décentralisé de 31 Centres Régionaux (CRPV) coordonnés par l'unité de Pharmacovigilance de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

Ces centres sont généralement implantés dans des centres hospitaliers universitaires (CHU) et remplissent de nombreuses missions articulées autour de trois axes.

## 1.1. Recueil et évaluations des informations

Leur mission principale est de recueillir les notifications d'effets indésirables signalés par les professionnels de santé, de les évaluer, de les analyser et de les valider. Pour cela, la méthode française est la détermination de l'imputabilité, publiée par Bernard Begaud. [20] Celle-ci consiste en l'analyse du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Elle combine quatre critères « chronologiques » et trois critères « sémiologiques » et est accompagnée d'un score bibliographique.

L'observation, une fois évaluée, est saisie dans un système informatique national appelé Base de données de Pharmacovigilance, gérée par l'AFSSAPS.

L'utilisation de la méthode d'imputabilité d'une part, et l'informatisation des notifications au sein de la base de données nationale d'autre part, constituent deux étapes garantissant la qualité de l'information.

## 1.2. Information et formation des professionnels de santé

Les CRPV sont des partenaires incontournables pour les professionnels de santé. En effet, ils sont présents pour répondre aux questions de ces professionnels sur le médicament, ses effets indésirables, ses propriétés pharmacologiques, les interactions à redouter et les bonnes pratiques de prescription. Ils peuvent aider à l'adaptation ou au choix des traitements ou conseiller les professionnels sur la prise en charge des patients présentant un effet indésirable. Ils participent également à l'encadrement des grossesses sous traitements médicamenteux ou appartenant à des populations à risque.

Parallèlement, ils représentent des relais d'informations grâce aux publications et aux bulletins de pharmacovigilance.

Les CRPV sont également chargés de former les professionnels de santé, en participant à la formation initiale et continue, en matière de pharmacovigilance et de prévention du risque médicamenteux. [19]

### 1.3. Expertise, conseil et enquête

Les CRPV sont chargés d'exercer des missions d'expertise et de recherche notamment pour la compréhension des mécanismes des effets indésirables. [19]

## 2. Comité technique de Pharmacovigilance

Il est constitué des représentants des 31 CRPV et est présidé par le président de la Commission Nationale de Pharmacovigilance. Il se réunit une fois par mois à l'AFSSAPS.

Il coordonne et évalue le recueil des données sur les effets indésirables et par la suite, peut décider de la mise sous enquête d'un médicament ou produit. Il est également chargé de préparer les travaux de la Commission Nationale de Pharmacovigilance.

## 3. Commission Nationale de Pharmacovigilance

Cette commission consultative siège tous les deux mois à l'AFSSAPS et est composée de représentants des autorités de santé et des organismes de recherche (AFSSAPS, Direction Générale de Santé, Direction des hôpitaux, INSERM), de cliniciens, de toxicologues, de pharmacologues, de pharmaciens hospitaliers et officinaux, d'une personnalité proposée par le Ministre de la consommation et une autre représentant l'industrie pharmaceutique.

Elle se prononce sur les conclusions des dossiers préparés par le Comité technique, notamment les enquêtes de Pharmacovigilance. Elle donne un avis au directeur général de l'AFSSAPS sur les mesures à prendre. Elles peuvent se traduire par la modification des rubriques (précautions d'emploi, effets indésirables), du résumé des caractéristiques du produit (RCP), ou par la réévaluation du bénéfice-risque du médicament pouvant conduire à une modification de l'AMM. Une décision de suspension immédiate ou différée du médicament peut être prononcée dans les cas les plus graves. [19]

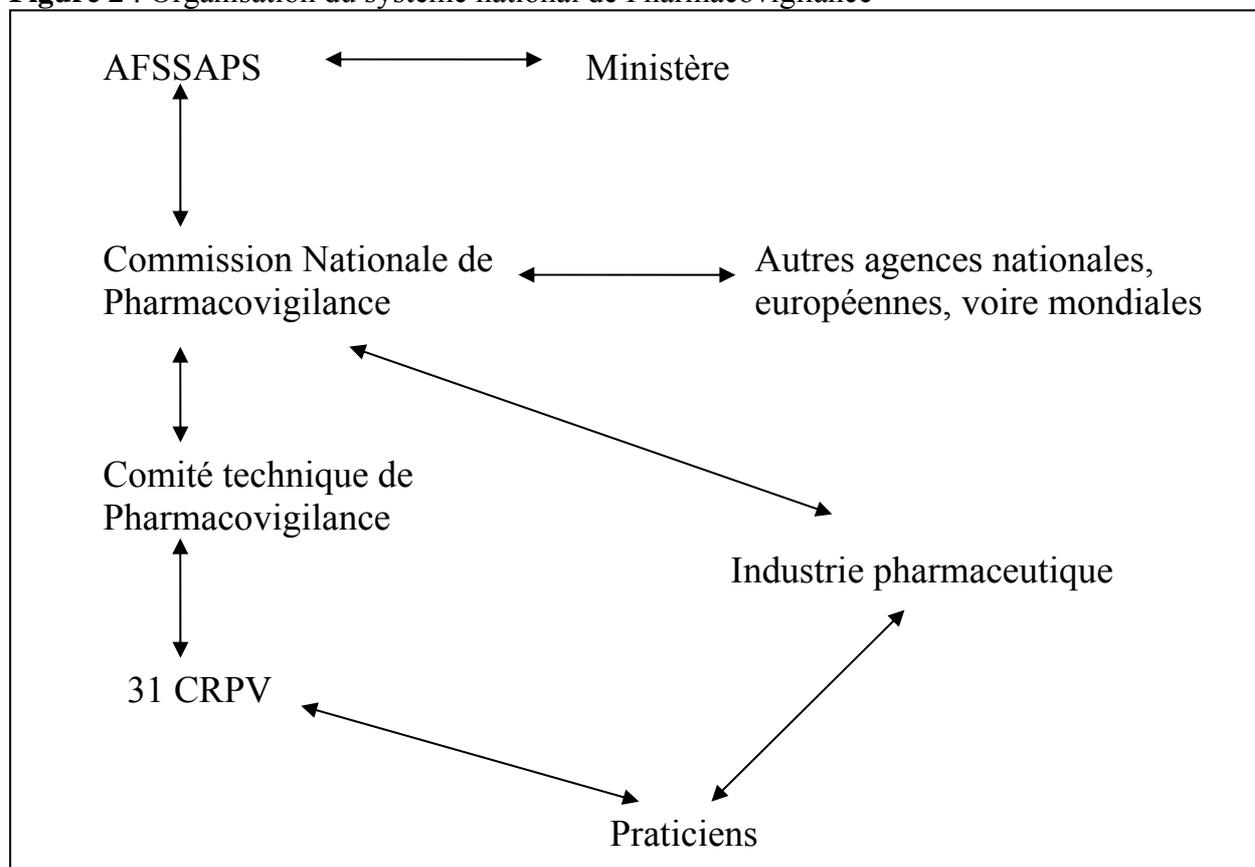
## 4. L'AFSSAPS

L'AFSSAPS a pour mission de veiller à la sécurité d'emploi des médicaments et promouvoir leur bon usage. Au sein de la direction de l'évaluation du médicament, c'est l'unité de Pharmacovigilance qui est en charge de coordonner l'activité des CRPV. [21]

De plus, l'agence est tenue de rapporter toute présomption d'effet indésirable grave survenu sur le territoire national à l'Agence Européenne des Médicaments et au responsable de la mise sur le marché des médicaments. [20]

Elle communique également avec les CRPV les décisions prises pour le bon usage du médicament aux professionnels de santé. Les recommandations de bonne pratique de prescription et les mises à jour sur les modalités de traitements médicamenteux sont rappelées ou expliquées. Deux moyens de communications sont utilisés : les DDL (Dear Doctor Letter), courriers écrits et envoyés aux médecins, et Internet, via le site de l'AFSSAPS (<http://afssaps.sante.fr>). [22]

**Figure 2** : Organisation du système national de Pharmacovigilance



### III. Rôles des professionnels de santé

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme et pharmacien ont l'obligation de déclarer aux CRPV tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un ou plusieurs médicaments ou produits, y compris lorsqu'il s'agit d'un abus ou d'un mésusage. Les autres professionnels de santé ayant fait la même constatation peuvent également en informer les CRPV.

Les professionnels de santé peuvent également déclarer :

- Toute exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement ;
- Toute observation de perte d'efficacité;
- Tout autre effet indésirable considéré comme pertinent.

Concernant les médicaments dérivés du sang, tous les effets indésirables doivent faire l'objet d'une déclaration.

Leur rôle est donc essentiel pour la maîtrise du risque et du bon usage du médicament, car seule la notification spontanée peut faire émerger des « signaux » de risque, des alertes conduisant après enquête à une intervention de l'AFSSAPS pour modifier les RCP des médicaments, diffuser de nouvelles informations et dans certains cas prendre des décisions de retrait.

Et bien que la France se place en tête des pays européens pour le taux de signalement rapporté à la population, une sous-notification des professionnels de santé importante subsiste. En effet, seulement 5% des effets secondaires graves des médicaments sont notifiés au système de Pharmacovigilance par les professionnels de santé. Il est donc essentiel de les sensibiliser afin de garantir une sécurité maximale d'emploi des médicaments après leur mise sur le marché. [19]

PARTIE IV :  
LES HYPERLIPIDEMIES SOUS  
NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES

# *I. Facteurs de risque cardiovasculaires*

## 1. Introduction

Un facteur de risque cardiovasculaire se définit comme un facteur pour lequel l'exposition du patient à celui-ci augmente la possibilité de survenue d'accidents cardiovasculaires tels les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, les artériopathies des membres inférieurs, la mort subite. La suppression ou la diminution de ce facteur diminue le risque d'apparition de ces éventuelles complications. [23]

Deux types de facteurs peuvent être distingués :

- Les facteurs cliniques représentés par l'obésité, la sédentarité, le tabagisme, et l'hypertension artérielle ;
- Les facteurs biologiques avec les troubles des métabolismes lipidiques et glucidiques, les processus inflammatoires.

Il est possible d'agir sur certains facteurs de risque par la mise en place de mesures préventives appropriées qu'elles soient du domaine de l'éducation sanitaire ou thérapeutiques et par la systématisation du dépistage des affections à risque. Pour d'autres facteurs tels que l'âge, le sexe et les antécédents familiaux cardiovasculaires, le risque reste inhérent.

## 2. Les facteurs de risque inaccessibles

### 2.1. Le sexe

Il a été prouvé que les hommes sont plus menacés que les femmes, ceci à des âges moins avancés. Cependant, pour ces dernières, le risque augmente lors de la ménopause du fait de la baisse de la protection hormonale. [24]

## 2.2. L'âge

Il est établi que le risque augmente avec l'âge, néanmoins cet élément est difficile à apprécier. [24]

## 2.3. L'hérédité

Les antécédents familiaux de dyslipidémies, de diabète, d'hypertension artérielle ou de maladies coronariennes précoces sont à prendre en compte lors de l'évaluation du risque cardiovasculaire. [24]

# 3. Les facteurs de risque accessibles

## 3.1. La sédentarité

Ce facteur favorise l'obésité. Une des premières règles dans la prévention du risque cardiovasculaire est l'exercice physique. Ce dernier possède une action bénéfique en modifiant les fonctions cardiaque et circulatoire. Il permet également d'améliorer les altérations des métabolismes glucidiques et lipidiques, grâce à la consommation périphérique des nutriments et à la diminution des taux de triglycérides plasmatiques. [24]

## 3.2. Le tabagisme

Une consommation régulière de cigarettes est un facteur de risque majeur. Un grand fumeur qui consomme en moyenne 20 cigarettes par jour a un risque relatif multiplié par trois de développer une maladie coronarienne et un risque multiplié par deux à sept de présenter une artériopathie des membres inférieurs. Une diminution ou l'arrêt de consommation permet d'en limiter les effets néfastes. [23]

### 3.3. L'hypertension artérielle

Elle est définie par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 140mm Hg et une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure à 90mm Hg.

Le lien entre le risque cardiovasculaire et le niveau tensionnel est continu.

Une bonne hygiène de vie, un régime alimentaire peu sodé et des traitements antihypertenseurs (béta-bloquants, diurétiques, inhibiteurs calciques ...) contribuent à lutter contre les complications occasionnées par cette pathologie.

### 3.4. L'obésité

D'après la définition du Dictionnaire de Médecine Flammarion [25], l'obésité est un "état caractérisé par un excès de masse adipeuse répartie de façon généralisée dans les diverses zones grasses de l'organisme". Elle est définie à partir de l'Indice de Masse Corporel ou IMC. Ce dernier est obtenu par la formule suivante : poids (kg)/ taille<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>). Les valeurs normales de l'IMC chez l'homme sont comprises entre 20 et 25 kg/m<sup>2</sup> et chez la femme entre 19 et 24 kg/m<sup>2</sup>. Un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> caractérise un état d'obésité.

Trois types d'obésité sont distingués selon la répartition des tissus adipeux :

- l'obésité gynoïde à prédominance fémorale,
- l'obésité androïde à prédominance abdominale, source majeure de complications cardiovasculaires.
- l'obésité mixte.

Une bonne hygiène alimentaire, un régime hypocalorique associé à un suivi médical et à un soutien psychologique permettent d'y remédier.

### 3.5. Le diabète

Le diabète sucré est une affection chronique, caractérisée par une insuffisance absolue ou relative de la sécrétion en insuline, dont l'une des conséquences est l'hyperglycémie (permanente dans le nycthémère ou seulement post-prandiale) qui peut s'accompagner ou non de glycosurie". [25]

Il existe deux types de diabète :

- Le diabète de type 1, apparaissant généralement chez les enfants, résulte d'une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans.
- Le diabète de type 2 survient plutôt chez les adultes, en particulier chez ceux ayant un surpoids. Il est la conséquence d'une résistance des récepteurs à l'insuline.

La mortalité et la morbidité cardiovasculaires augmentent au moins 2 à 5 fois chez le diabétique. De plus, des associations morbides favorisent ce risque, notamment le diabète et l'hypertension artérielle, le diabète et l'obésité androïde et le diabète et l'hyperlipidémie mixte. [24]

Le dépistage du diabète de type 2 doit alors être ciblé et réservé aux sujets à haut risque, notamment chez des sujets de plus de 40 ans, mais également chez des sujets ayant des antécédents familiaux de diabète ou chez des sujets hypertendus sous traitement médicamenteux fréquemment en surpoids.

Le diagnostic d'un diabète est établi lorsque la glycémie à jeun est supérieure à 7 mmol/L à deux reprises.

Une fois le diabète diagnostiqué, des règles hygiéno-diététiques doivent être adoptées. Celles-ci consistent en un régime pauvre en aliments gras et en boissons sucrées ou alcoolisées associé à une activité physique. Parallèlement, un traitement médicamenteux est mis en place. Pour le diabète de type 1, il repose sur une insulinothérapie tandis que pour le diabète de type 2, il consiste en un traitement hypoglycémiant par voie orale.

Après l'instauration du traitement, un contrôle de la glycémie doit être effectué tous les quatre mois par un dosage de l'hémoglobine glyquée. De plus, il est souhaitable d'enseigner aux patients comment effectuer une autosurveillance de leur glycémie afin d'évaluer l'efficacité de leur traitement. [26]

### 3.6. Les anomalies lipidiques

Le cholestérol total et le LDL-cholestérol sont les paramètres les plus impliqués dans le risque cardiovasculaire. Il existe en effet une relation linéaire entre l'augmentation des taux de cholestérol total et le LDL-cholestérol et la mortalité cardiovasculaire. Ainsi, un accroissement de 10% des taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol entraîne une augmentation de 20% du risque coronarien.

Le HDL-cholestérol, permettant le transport inverse et l'élimination du cholestérol, doit être considéré comme un facteur de risque, lorsque son taux est inférieur à 0.35 g/l.

Les triglycérides jouent également un rôle néfaste, en particulier s'il coexiste d'autres facteurs de risque.

Un dépistage systématique doit être effectué chez les sujets dits à risque, tels les sujets possédant un antécédent familial de maladie coronarienne précoce ou d'artériopathie, les sujets de sexe masculin de plus de 45 ans ou de sexe féminin de plus de 55 ans ou ménopausés, les fumeurs, ou les sujets présentant une hypertension artérielle, un diabète sucré ou une obésité. Celui-ci fait appel aux dosages des lipides sériques.

Le bilan en première intention doit consister en une EAL (Exploration d'une Anomalie Lipidique) comportant la détermination des concentrations du cholestérol total, des triglycérides et du HDL-cholestérol par une méthode adéquate, afin de permettre le calcul du LDL-cholestérol par la formule de Friedewald, si la triglycéridémie est inférieure à 4 g/l (4,6 mmol/l) :

$$\text{LDL-cholestérol (g/l)} = \text{cholestérol total (g/l)} - \text{HDL-cholestérol (g/l)} - \text{Triglycérides (g/l)}/5$$

Si les triglycérides sont  $> 4 \text{ g/l}$  ( $4,6 \text{ mmol/l}$ ), quel que soit le niveau du cholestérol total, le LDL-cholestérol ne peut être calculé (un dosage direct du LDL-cholestérol est cependant possible) : on est en présence d'une hypertriglycéridémie (plus rarement d'une hyperlipidémie mixte) devant faire l'objet d'une prise en charge.

Si le sujet n'a pas de facteur de risque cardiovasculaire et si le LDL-cholestérol est  $< 1,60 \text{ g/l}$  ( $4,1 \text{ mmol/l}$ ), les triglycérides  $< 1,50 \text{ g/l}$  ( $1,7 \text{ mmol/l}$ ) et le HDL-cholestérol  $> 0,40 \text{ g/l}$  ( $1,0 \text{ mmol/l}$ ) : le bilan lipidique est normal. Il n'est pas justifié de répéter le bilan, sauf en cas d'apparition d'un nouveau facteur de risque.

En l'absence d'un changement des habitudes alimentaires ou d'une intervention médicamenteuse spécifique, d'un événement cardiovasculaire, ou d'une augmentation du poids, la répétition d'un bilan lipidique plus d'une fois tous les 5 ans, n'est pas justifiée. [27]

En cas de dyslipidémie, des mesures hygiéno-diététiques associées ou non à un traitement hypolipémiant sont mis en place.

### 3.7. Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique, autrement appelé syndrome « X », est défini par au moins trois des cinq critères suivants :

- Tour de taille :  $->88\text{cm}$  chez la femme  
 $->102\text{cm}$  chez l'homme
- Hypertriglycéridémie:  $>1,50\text{g/L}$
- HDL-cholestérol bas :  $-<0,50\text{g/L}$  chez la femme  
 $-<0,40\text{g/L}$  chez l'homme
- Tension artérielle :  $>130/85 \text{ mm Hg}$
- Glycémie à jeun :  $>1,10\text{g/L}$

Les maladies cardiovasculaires sont la complication majeure de ce type de syndrome.  
[24]

Les règles hygiéno-diététiques associant exercice physique et alimentation équilibrée sont les principales recommandations face à un tableau de syndrome métabolique. Si elles sont insuffisantes, l'instauration d'un traitement ciblant les paramètres en cause peut être envisagé. Enfin, un suivi accru de chacun de ces critères doit être effectué par le biais de bilans biologiques, en particulier le taux de triglycérides et l'évaluation du tour de taille.

### 3.8. Autres facteurs

Des facteurs hématologiques (taux de globules blancs, hémocrite), de la coagulation (facteur VII, facteur tissulaire, inhibiteur de l'activateur du plasminogène, fibrinogène) et inflammatoires (protéine C réactive) sont des éléments à considérer lors de l'appréciation du risque cardiovasculaire. [24]

### 3.9. Conclusion

En ce qui concerne les risques cardiovasculaires, le risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral est étroitement corrélé à l'hypertension artérielle. Le tabagisme, l'hypercholestérolémie, le diabète, l'hypertension artérielle contribuent davantage à développer des coronaropathies et une artériopathie des membres inférieurs

Dans tous les cas d'affections et de comportements à risque, des mesures préventives telles une bonne hygiène de vie, une alimentation saine et la prise en charge thérapeutique par un traitement médical adapté s'il est nécessaire pourront limiter la survenue de complications majeures.

## 4. Contexte chez le schizophrène

### 4.1. Mortalité de la schizophrénie

Le taux de mortalité chez les schizophrènes est 3 à 4 fois plus élevé que dans la population générale. La mortalité semble prédominer chez les patients sans soutien familial ou social. [1]

Le suicide reste la cause majeure de cet excès de mortalité notamment chez les patients jeunes récemment atteints par cette maladie. Néanmoins, grâce aux avancées thérapeutiques, il est en recul depuis quelques années.

Les troubles cardiovasculaires y contribuent également dans des proportions importantes. En effet, les sujets schizophrènes sont plus disposés à développer ce type d'atteintes, du fait de leur style de vie et de leurs traitements. [28]

## 4.2. Facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients schizophrènes

### 4.2.1. Le tabagisme

Une étude américaine menée par Hughes [29] a démontré que près de 85% des patients schizophrènes sont des fumeurs. Elle précise que leur consommation tabagique est plus importante et leur dépendance plus sévère que la population générale. En effet, il s'avèrerait que les schizophrènes extraient plus de nicotine après inhalation de la fumée ce qui entraîne une dépendance accrue. Cependant, un arrêt du tabac chez ces malades est susceptible d'exacerber la symptomatologie de leur maladie. [30]

### 4.2.2. L'obésité

Deux études ont établi que les femmes souffrant de schizophrénie avaient des IMC supérieurs à ceux de femmes témoins, tandis qu'il n'existait pas de différence significative entre les hommes schizophrènes et le groupe témoin.

Ce surpoids peut être expliqué d'une part, par une mauvaise hygiène alimentaire associée ou non à une diminution d'activités et une sédentarité liées à la maladie, en particulier chez les patients qui reçoivent peu de soutien familial ou social. D'autre part, certains antipsychotiques atypiques, notamment la clozapine et l'olanzapine sont suspectés d'augmenter l'incidence et la sévérité de l'obésité chez ces sujets schizophrènes. [28]

### 4.2.3. Le diabète

De nombreux travaux ont mis en évidence un taux de diabète de type 2 plus important chez les patients schizophrènes que dans la population générale même avant l'apparition des neuroleptiques atypiques.

De plus, la clozapine et l'olanzapine ont été rapidement impliquées dans le développement de ce type de diabète mais leurs mécanismes restent encore obscurs. Les antipsychotiques pourraient agir soit directement sur le transport du glucose ou sur la sensibilité de l'insuline, soit indirectement, le diabète étant alors une conséquence de la prise de poids avec ce type de médicaments. [28]

### 4.2.4. Les dyslipidémies

De nombreuses communications ont montré que les neuroleptiques peuvent être responsables de désordres lipidiques.

### 4.2.5. Syndrome métabolique

Selon une étude d'Heiskanen, la prévalence d'un syndrome métabolique chez des patients schizophrènes serait de 37%. [31]

### 4.2.6. Conclusion

Le patient schizophrène multiplie le risque de développer une maladie coronarienne, du fait de son exposition accrue à plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires majeurs.

## II. Les hyperlipidémies induites par les neuroleptiques atypiques

Ce chapitre sera traité à partir de la revue de la littérature et du recueil des déclarations auprès des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Une confrontation des résultats de ces deux sources sera proposée.

### 1. Revues de la littérature

Le recueil des données a été possible grâce aux renseignements acquis suite à la consultation de la base de données « Medline » et à la sélection des communications se rapportant au thème abordé.

Les articles de référence ont été obtenus dans les bibliothèques universitaires des différentes facultés de France ainsi que dans le service de Pharmacologie de Nantes. Ils sont de deux types : des publications d'équipes sur les dyslipidémies et les antipsychotiques atypiques et l'analyse synthétique des résultats de différents travaux sur ce même sujet.

### 2. Recueil des déclarations de Pharmacovigilance

Vingt cas de dyslipidémies, 15 hommes et 5 femmes, dont la moyenne d'âge est de 33 ans, ont été déclarés au sein des Centres de Pharmacovigilance entre 1998 et 2005 (tableau 1). Ces notifications concernaient pour la majorité des patients souffrant de psychoses schizophréniques. Pour 10 d'entre eux, la durée moyenne du traitement proposé est de 8 mois. Parmi ces patients, deux ont des antécédents familiaux d'hyperlipidémies et trois ont déjà présenté ce type de troubles métaboliques dont deux sous traitement antipsychotique.

Sexe Age	Spécialité	Indication	ATCD	Durée tmt	EI			Valeurs
M 37	Solian	Psychose maniaco- dépressives ; alcoolisme		3 m	HC			Chol : 2,84g/l TG : 9.6g/
M 38	Solian				HC	HTG		Chol : 9g/l
M 7	Risperdal	Troubles du comportement	ATCD familiaux HC		HC		Hyperprolactinémie	Chol : 6.15mmol/l
F 42	Risperdal	Psychose schizophrénique			HC		HTA	
M 17	Zyprexa	Hallucinations	Tmt par Risperdal	15 j		HTG		TG : 2.67 mmol/l
M 24	Zyprexa	Psychose schizophrénique	Paranoïa			HTG	Prise de poids	TG : 3.4g/l
M 31	Zyprexa	Schizophrénie		5 sem	HC	HTG		Chol : 8.6mmol/l, TG : 3.69mmo/l
M 40	Zyprexa		HC, HTG, prise de poids	11j	HC	HTG		Cf cas
F 24	Zyprexa	Psychose				HTG		TG : 2,73g/l
M 38	Zyprexa	Psychose schizophrénique		3m		HTG	Hyperglycémie	TG : 6,85g /l
M 27	Zyprexa		Toxicomanie, alcoolisme	6m	HC	HTG	Hyperglycémie	TG : 4,07g/l Chol : 2,70g/l
M 40	Zyprexa		HC, HTG sous Leponex	3m	HC	HTG		TG: 1,92mmol/l Chol : 6,20mmol/l
F 35	Zyprexa	Borderline	Obésité, ATCD familiaux HTG	16j		HTG		TG : 15g/l
F 46	Zyprexa	Troubles psychotiques chez alcoolique	Alcoolisme, dépression	5m	HC		Prise de poids	
M 20	Leponex	Schizophrénie	Tmt par Zyprexa (prise de poids) puis risperdal		HC	HTG	Prise de poids	
M 42	Leponex					HTG	Hyperglycémie	
M 42	Leponex		Psychose, alcool, tabac, surcharge pondérale		HC			
M 31	Leponex	Psychose		5A	HC	HTG	Diabète insulino- dépendant, diminution masse corporelle avant signes	
F 47	Leponex	Psychose schizophrénique			HC			2,74g/l
M 39	Leponex	Psychose schizophrénique			HC		Diabète non- insulino-dépendant	

**Tableau 1** : Présentation des vingt cas de dyslipidémies déclarés aux CRPV

Légende : HC : Hypercholestérolémie ; HTG : Hypertriglycéridémie ;

Chol : Cholestérol ; TG : Triglycérides

ATCD : Antécédents ; Tmt : Traitement ; EI : Effet indésirable

### 3. Exploitation des données

L'exploitation des études nous permet d'analyser les complications possibles en fonction des molécules utilisées. C'est pourquoi nous vous proposerons une présentation dans ce sens.

#### 3.1. La clozapine

##### 3.1.1. Analyse et synthèse de la littérature

Dans les années 90, **Ghaeli** et **Dufresne** [32] ont été les premiers à décrire une hypertriglycéridémie chez quatre patients traités par clozapine et la disparition de cette perturbation métabolique suite au remplacement de la clozapine par la rispéridone.

Suite à cette constatation, ils ont entrepris une étude comparative du suivi des taux lipidiques sur une année chez des patients sous clozapine et d'autres sous neuroleptiques classiques. Les patients ayant des antécédents personnels de dyslipidémies ou traités par hypolipémiants ont été exclus. Celle-ci a permis de mettre en évidence une élévation plus marquée du taux de triglycérides chez les sujets sous clozapine que chez ceux sous neuroleptiques conventionnels. En revanche, les taux de cholestérol sont restés dans les limites de la normale dans les deux groupes.

En 1999, **Gaulin et ses collaborateurs** [33] ont publié les résultats de la comparaison des effets secondaires du traitement par la clozapine et l'halopéridol à partir de 222 patients. Une augmentation des triglycérides a été observée dans les deux groupes exceptés chez les hommes sous halopéridol. Mais aucune modification significative n'a été observée concernant le taux de cholestérol total.

Entre 1995 et 2000, **Henderson et son équipe** [34] ont suivi l'évolution des taux de triglycérides et de cholestérol chez 82 sujets schizophrènes traités par clozapine. Ces travaux confirment les résultats des précédents. De plus, les auteurs ont noté une accélération de cette perturbation métabolique chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux de dyslipidémies.

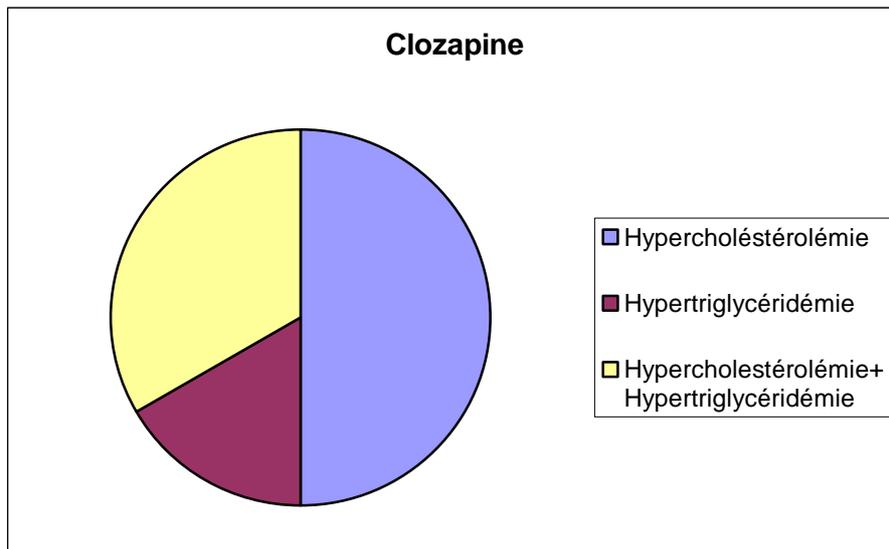
Seule la communication de **Lindenmayer** [35] en 2003 consacrée uniquement à l'évolution du taux de cholestérol, attire l'attention sur l'augmentation de celui-ci lors de l'administration de clozapine à dose fixe pendant huit semaines, ce qui n'est pas confirmé en cas d'un traitement à dose variable.

L'analyse des précédentes publications et la synthèse de différents travaux proposée par **K.Melkersson et ML.Dahl** [36], nous permettent d'objectiver une apparition d'hypertriglycéridémies suite à un traitement par clozapine d'une durée variant de quelques mois à plusieurs années. En ce qui concerne l'effet du traitement par clozapine sur les taux de cholestérol, les conclusions sont moins claires. En effet, si deux études ont démontré une élévation des taux de cholestérol, les autres n'ont pas établi de variation notable de ce paramètre.

### 3.1.2. Présentation des dossiers

Dans les Centres de Pharmacovigilance, sept cas de dyslipidémies ont été déclarés suite à un traitement par clozapine (LEPONEX®). Cependant, une de ces notifications n'a pas été prise en compte du fait d'un manque d'informations.

Un malade a présenté une majoration de son taux de triglycérides, trois malades une hypercholestérolémie et deux malades une élévation à la fois du taux de cholestérol et des triglycérides.



**Figure 3** : Cas de dyslipidémies sous clozapine déclarés aux CRPV

### 3.1.3. Synthèses

L'effet secondaire classiquement observé par les auteurs d'un traitement par clozapine est l'hypertriglycéridémie, tandis que la survenue d'une hypercholestérolémie est peu évoquée. Par conséquent, les notifications recueillies ne semblent pas conformes aux études préalablement citées. La majoration du taux de cholestérol paraît en effet dominante (5 patients sur 6) alors que seulement la moitié présente une hypertriglycéridémie. Mais ce faible échantillon peut-il être représentatif? Il nous incite toutefois à encourager l'approfondissement de cette problématique en sensibilisant les médecins et les laboratoires à prendre en compte ce type de complications.

Au vue des conditions préalables des études réalisées par les différents auteurs qui ne nous semblent pas assez rigoureuses, (absence d'échantillons témoins, suivi des taux non hiérarchisés, durée trop courte de l'expérimentation ou de l'essai clinique), il nous apparaîtrait intéressant de définir une procédure mieux adaptée.

## 3.2. L'olanzapine

### 3.2.1. Analyse et synthèse de la littérature

Suite à la constatation des troubles métaboliques engendrés par le traitement par clozapine et aux conclusions des travaux les concernant, il est apparu nécessaire de veiller aux éventuels effets secondaires de l'olanzapine.

Dans sa publication en 1999, **Sheitman et co** [37] décrivent le suivi de 9 patients traités par olanzapine durant 16 mois. Des dosages des triglycérides, du cholestérol total, du LDL-cholestérol et du HDL-cholestérol ont été réalisés en début du traitement et après cette période de 16 mois. Cette analyse a montré une stabilité des taux de cholestérol, de LDL-cholestérol et de HDL-cholestérol et une augmentation du taux de triglycérides dans des proportions notoires pour certains puisque cinq des neuf patients ont vu leur taux doublé.

Ces résultats ont été confirmés en 1999 par **Osser et son équipe** [38] qui ont mené la même démarche sur 12 semaines. En plus, ils ont établi un lien entre une prise de poids et l'hypertriglycéridémie.

Dans sa communication de 2001, **Meyer** [39] s'est intéressé à l'influence de l'olanzapine sur les taux lipidiques chez douze patients. Préalablement, il avait exclu les patients présentant des antécédents d'hypertriglycéridémie sévère (>600mg/dL) ou traités par hypolipémiants. Néanmoins, sept des patients suivis avaient des antécédents d'hypertriglycéridémie (entre 200 et 400mg/dL). Tous ont vu leur taux de triglycérides augmenté (>400 mg/dL) lors de leur première année de traitement et pour six d'entre eux cette augmentation était accompagnée d'une hypercholestérolémie sévère. Meyer contrairement à Osser, n'a pas fait de lien entre la prise de poids et les hyperlipidémies.

Ces conclusions sont illustrées par le tableau 2.

**Tableau 2** : Hypertriglycéridémie sous olanzapine

Sexe/Age (Années)	Point de départ		Taux maximum		Antécédents Hyperlipidémies
	TG (mg/dL)	Cholestérol (mg/dl)	TG(mg/dL)	Cholestérol (mg/dl)	
M/59	112	160	735	184	Non
F/14	359	199	2061	278	Oui
M/28	145	194	966	183	Non
M/31	215	265	1421	570	Oui
M/44	189	228	7668	856	Non
M/34	181	181	681	215	Non
M/38	274	286	669	398	Oui
F/33	64	84	1022	1981	Oui
M/32	231	204	760	274	Oui
M/41	279	222	1305	274	Oui
M/39	120	169	2811	445	Non
M/40	242	136	746	351	Oui

Légende : TG : Triglycérides

M : Masculin      F : Féminin

En rouge : valeurs au-dessus de la normale (TG>200mg/dl et cholestérol>250mg/dl)

Il est à noter que six de ces patients ont poursuivi leur traitement par olanzapine et leur taux de triglycérides a pu être maintenu à un taux inférieur à 300mg/dL grâce à un traitement antipsychotique en discontinu ou grâce à la mise en place d'un traitement hypolipémiant. Meyer [40] a confirmé ces premiers résultats dans une autre étude en observant de nouveau des hypertriglycéridémies et des hypercholestérolémies lors de traitements par olanzapine.

En 2000, **Melkersson** [41] publie le constat de huit cas d'hypertriglycéridémie et onze d'hypercholestérolémie dans un groupe de treize patients sous olanzapine depuis au moins deux mois. Elle a simultanément suivi l'évolution de la glycémie et du taux d'insuline et a établi un lien entre les taux lipidiques et ces deux paramètres.

Ces conclusions sont illustrées dans le tableau 3:

**Tableau 3** : Etudes des paramètres lipidiques chez 13 patients sous olanzapine

Sexe/Age (Années)	Durée traitement (Années)	TG (mmol/L)	Cholestérol (mmol/L)	Traitements antérieurs
M/30	0.8	3.46	5.15	Pas de traitement
M/39	0.3	1.83	4.65	Clozapine
M/42	1.4	2.08	8.79	Neuroleptique classique
M/49	0.3	2.44	5.48	Neuroleptique classique
M/49	0.4	11.23	10.16	Clozapine
M/60	0.8	2.50	6.31	Neuroleptique classique
F/30	1.3	1.27	5.48	Pas de traitement
F/31	0.3	1.79	5.70	Neuroleptique classique
F/35	0.9	0.64	4.40	Neuroleptique classique
F/45	0.4	3.51	9.26	Neuroleptique classique
F/46	0.3	1.11	5.07	Pas de traitement
F/53	0.2	4.22	8.29	Neuroleptique classique
F/57	0.3	4.08	7.80	Neuroleptique classique

Légende : TG : triglycérides

M : masculin

F : féminin

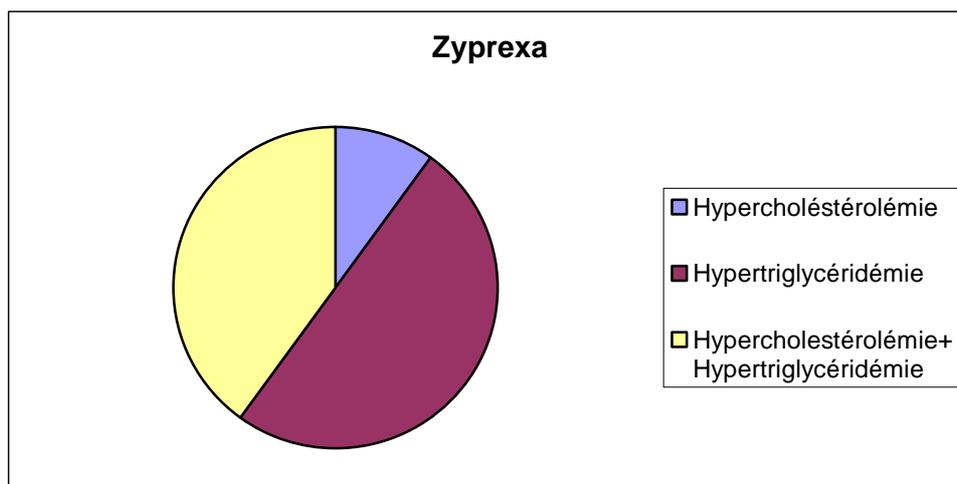
En rouge : valeurs au-dessus de la normale (TG>2 mmol/l et cholestérol>5 mmol/l)

Ces travaux auxquels nous pouvons ajouter ceux d'autres auteurs tels Lambert, Lindenmayer ou Koro, ont mis en évidence que cet antipsychotique pouvait induire des troubles lipidiques et notamment des hypertriglycéridémies auxquels semblent s'associer une prise de poids dans certains cas. Concernant le cholestérol, les résultats sont mitigés, certains montrant une augmentation significative des taux et d'autres pas.

### 3.2.2. Présentation des dossiers

Dans les Centres de Pharmacovigilance, dix cas de dyslipidémies ont été déclarés suite à un traitement par olanzapine (ZYPREXA®).

Cinq malades ont présenté une majoration de leur taux de triglycérides, un patient une hypercholestérolémie et quatre une élévation à la fois du taux de cholestérol et des triglycérides.



**Figure 4** : Cas de dyslipidémies sous olanzapine déclarés aux CRPV

### 3.2.3. Synthèses

Les effets indésirables décrits par les auteurs lors d'un traitement par olanzapine sont l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie, même s'il existe une légère différence d'appréciation dans la fréquence de cette dernière. Nous pouvons observer que les proportions des effets secondaires déclarés semblent pratiquement équivalentes à celles présentées par Meyer. (Sensiblement 100% d'hypertriglycéridémie et 50% d'hypercholestérolémie)

Toutefois, pour tous, il nous faut prendre en compte le nombre limité de cas. Mais devant la répétition des observations, une mise en garde s'avère indispensable.

Tout comme la clozapine, en l'absence d'échantillons témoins et une durée d'expérimentation variable, il nous apparaîtrait intéressant de définir une procédure mieux adaptée.

### 3.3. La rispéridone

#### 3.3.1. Analyse et synthèse de la littérature

Il est à noter que peu d'auteurs se sont intéressés aux effets secondaires métaboliques de cette molécule.

La synthèse des travaux faite par **Casey** [42] a montré que la rispéridone n'induisait pas d'hyperlipidémie et a révélé des variations minimales du taux de cholestérol ou de triglycérides, ces dernières restant non significatives et paraissant insignifiantes par rapport à celles observées avec l'olanzapine ou la clozapine.

#### 3.3.2. Présentation des dossiers

Deux déclarations d'hypercholestérolémie, illustrées par le tableau ci-dessous, concernent la rispéridone sur les vingt perçues.

**Tableau 4** : Cas de dyslipidémies sous rispéridone déclarés aux CRPV

M 7	Risperdal	Troubles du comportement	ATCD familiaux HC		HC		Hyperprolactinémie	Chol : 6.15mmol/l
F 42	Risperdal	Psychose schizophrénique			HC		Hypertension	

Légende : M : Masculin

F : Féminin

ATCD : Antécédents

Chol : Cholestérol

HC : Hypercholestérolémie

### 3.3.3. Synthèse

Si la rispéridone ne semble pas engendrée d'effets secondaires notoires, notre échantillon va-t-il dans ce sens et ne nous incite-t-il pas à souhaiter une étude plus approfondie ?

### 3.4. L'amisulpride

Pour cette molécule, nous sommes confrontés à une limite de commercialisation, ce qui peut expliquer la difficulté de trouver des travaux concernant les effets de l'amisulpride sur le métabolisme lipidique.

Néanmoins, nous avons recueillis deux notifications relatives à une hypercholestérolémie et à un trouble métabolique mixte associant une hypercholestérolémie et une hypertriglycémie.

Malgré cet échantillon que nous pouvons juger insuffisant, il nous faut rester vigilant et inciter les médecins à surveiller ces problèmes métaboliques.

### 3.5. L'aripiprazole

L'aripiprazole ne semble pas influencer les paramètres lipidiques chez les patients non traités antérieurement. D'autre part, chez les patients souffrant d'hyperlipidémies suite à un traitement par un autre neuroleptique, les taux lipidiques reviendraient à la normale lors de la mise en place d'un traitement par aripiprazole. [42]

### 3.6. Autres antipsychotiques non commercialisés en France

#### 3.6.1. La quétiapine

La quétiapine a fait l'objet de peu d'attentions de la part des auteurs. De plus, les résultats des études existantes sont contradictoires.

En effet, Wirshing et al. [43] ont pu observer une diminution des taux de triglycérides et de LDL-cholestérol sous quétiapine, alors que d'autres équipes notent des élévations des triglycérides, du cholestérol total ainsi que du LDL-cholestérol.

Il est donc difficile voire impossible d'exploiter de tels résultats. De plus, il est nécessaire de tenir compte des traitements psychotiques antérieurs susceptibles d'entraîner des hyperlipidémies tels que la clozapine ou l'olanzapine, comme l'a fait remarquer Wirshing.

De ce fait, il serait intéressant d'effectuer des études plus conséquentes afin de déterminer l'influence de la quétiapine sur le métabolisme lipidique.

### 3.6.2. La ziprasidone

Du fait de la récente mise sur le marché de ces deux antipsychotiques, il est encore tôt pour émettre des conclusions.

Cependant, les rares données obtenues suggèrent que la ziprasidone aurait un effet bénéfique sur les paramètres lipidiques.

En effet, 40 sujets traités par ziprasidone pendant 6 mois ont vu leurs taux de cholestérol et de triglycérides diminués de façon significative. De même, cinq essais cliniques de courte durée ont démontré des résultats similaires. [42]

## 3.7. Synthèse

À la vue de ces différents travaux et des notifications adressées au Service de Pharmacovigilance, il apparaît que les troubles lipidiques sont favorisés par les dérivés dibenzodiazépiniques, notamment la clozapine et l'olanzapine.

## 4. Mesures préventives et curatives face à la dyslipidémie

### 4.1. Prévention

Avant d'entreprendre un traitement antipsychotique, il est particulièrement indiqué de pratiquer un interrogatoire poussé sur les antécédents personnels et familiaux de dyslipidémies.

Avant l'instauration du traitement, il est fortement conseillé d'effectuer un contrôle biologique.

Durant le traitement, il est souhaitable de procéder à un suivi tout d'abord mensuel puis annuel.

### 4.2. Mesures correctives et curatives

Une fois l'hyperlipidémie diagnostiquée chez un patient traité par neuroleptique atypique, différentes démarches se présentent aux praticiens pour remédier à cette perturbation métabolique.

Bien que les études menées sur ce sujet n'aient démontré aucune relation dose-effet, une diminution de la posologie associée à un suivi régulier des taux lipidiques pourra être préconisée.

Il sera également possible de remplacer le traitement en cours par un neuroleptique atypique possédant un bon profil lipidique tel que la rispéridone, si elle n'est pas elle-même incriminée, et de toujours surveiller l'évolution de l'hyperlipidémie. En dernier recours, le médecin pourra éventuellement prescrire un neuroleptique conventionnel tout en tenant compte de la perte des avantages, liées à l'utilisation des neuroleptiques atypiques. [36]

En parallèle, des mesures hygiéno-diététiques peuvent être mises en place. Un régime diététique associé à la pratique d'une activité sportive contribue à l'amélioration des troubles métaboliques.

D'après les Recommandations de Bonnes Pratiques "Prise en charge des dyslipidémies" publiées par l'AFSSAPS [27], le régime alimentaire repose sur 4 catégories de mesures :

- une limitation de l'apport en acides gras saturés (graisses d'origine animale trouvées notamment dans le beurre, les fromages ou la charcuterie), au profit des acides gras monoinsaturés (huile d'olive et de colza) ou polyinsaturés (huiles de tournesol, maïs, colza et margarines préparées à partir de ces huiles).
- une augmentation de la consommation en acides gras polyinsaturés oméga 3 (poissons, huiles de poissons) favorisant principalement une diminution des triglycérides.
- une augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturels (fruits, légumes et produits céréaliers), ainsi que de glucides alimentaires (50-55% ration calorique totale)
- une limitation du cholestérol alimentaire (jaune d'œuf, beurre, abats), voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux.

A ces recommandations, s'ajoute la nécessité de limiter la consommation d'alcool et de contrôler le poids.

Dans le cas où ces mesures diététiques sont insuffisantes ou si le patient n'a pas la motivation nécessaire pour suivre scrupuleusement ce régime, un traitement par hypolipémiants peut être instauré. Les principales propriétés de cette classe sont d'abaisser les concentrations sanguines du cholestérol total, du LDL-cholestérol et des triglycérides et d'augmenter celle du HDL-cholestérol.

Cinq classes thérapeutiques peuvent être distinguées, les trois premières étant les principales :

- les statines ou inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase représentées notamment par la pravastatine et la simvastatine et indiquées essentiellement dans les hypercholestérolémies isolées ou associées à une hypertriglycéridémie ;
- les fibrates avec entre autre le gemfibrozil, permettant de diminuer la synthèse hépatique des lipoprotéines qui assurent le transport des triglycérides et d'augmenter leur catabolisme et indiqués dans les hypercholestérolémies et les hypertriglycéridémies isolées ou associées ;
- les résines échangeuses d'ions, le chef de file de cette classe étant la coléstyramine. Cette dernière permet de diminuer l'absorption intestinale des acides biliaires et du cholestérol alimentaire. Elle n'est utilisée avec prudence que dans les élévations combinées du cholestérol et des triglycérides.
- Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol, le seul représentant étant l'ézétimibe, indiqués dans les hypercholestérolémies en association avec une statine.
- L'acide nicotinique, donné en seconde intention soit en association à une statine ou en monothérapie en cas d'intolérance aux statines.

Une fois l'hyperlipidémie installée et un traitement hypolipémiant mis en place, un bilan lipidique sera fait trois mois après le début du traitement correcteur puis une fois l'objectif thérapeutique atteint, un contrôle semestriel ou annuel sera suffisant.

En pratique, concernant les vingt cas d'hyperlipidémies déclarés aux Centres de Pharmacovigilance, six de ces patients ont arrêté leur traitement antipsychotique d'emblée ou après une diminution de la dose journalière et ont vu une amélioration nette de leur dyslipidémie. Des mesures hygiéno-diététiques ont été proposées chez trois d'entre eux et de même, une diminution des taux lipidiques a été observée. Enfin un traitement par hypolipémiants a été instauré chez deux patients et a permis une évolution favorable des perturbations lipidiques. Aucune information concernant le suivi médical et biologique n'a été fournie pour les autres patients.

## 5. Hypothèses mécanistiques

Le mécanisme d'action entraînant une modification des taux lipidiques reste encore inconnu. Cependant, différents auteurs ont émis des hypothèses pour expliquer ce phénomène.

### 5.1. Première hypothèse

Cette hypothèse est la mise en cause de la structure tricyclique des dérivés de la dibenzodiazépine, tels que la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine, structure similaire au noyau des phénothiazines, connues elles aussi pour induire des hyperlipidémies. [40]

### 5.2. Seconde hypothèse

Elle repose sur les propriétés pharmacologiques des neuroleptiques atypiques, qui sont des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques, en particulier des récepteurs 5HT<sub>2a</sub> et 5HT<sub>2c</sub>. L'antagonisme des récepteurs 5HT<sub>2c</sub> semble être relié à l'apparition d'hyperphagie, d'obésité et d'un diabète de type 2, ce qui peut laisser supposer l'apparition de troubles lipidiques.

Toutefois, cette approche est fragilisée par le fait qu'un blocage chronique de ces récepteurs n'entraîne pas de dyslipidémie. En effet, une expérience réalisée sur des souris privées de ces récepteurs 5HT<sub>2c</sub> a permis d'observer le développement d'une surcharge pondérale et d'une résistance à l'insuline mais n'a pas révélé une augmentation des taux lipidiques.

De plus, la ziprasidone, antagoniste des récepteurs 5HT<sub>2c</sub>, possède un profil lipidique neutre. [40]

### 5.3. Troisième hypothèse

La prise de poids sous neuroleptiques atypiques pourrait également expliquer ce type de perturbations métaboliques. L'accumulation de graisse au niveau abdominal augmente le taux d'acides gras libres dans le foie et accélère la synthèse hépatique des triglycérides et des VLDL.

Simultanément, l'élévation des acides gras libres est associée à une diminution du métabolisme glucidique dans le muscle lisse, entraînant de ce fait une intolérance au glucose et le développement de diabète de type 2. [44]

#### 5.4. Quatrième hypothèse

Les patients sous clozapine et olanzapine ont vu leur taux de leptine augmenté. Cette cytokine est sécrétée par les adipocytes pour réguler la sécrétion de l'insuline et le métabolisme énergétique via son action sur les récepteurs de l'hypothalamus, des adipocytes et des muscles squelettiques. Une modification de cette régulation peut être liée à l'apparition d'une obésité et d'une insulino-résistance mais son implication dans le développement de dyslipidémies n'a pas encore été démontrée. [39]

### 6. Propriétés des neuroleptiques atypiques

#### 6.1. Avantages

Les neuroleptiques atypiques représentent une réelle avancée thérapeutique dans la prise en charge thérapeutique non seulement des psychoses schizophréniques, mais également des troubles bipolaires, des psychoses séniles et des dépressions psychotiques. En effet, outre une efficacité comparable aux neuroleptiques classiques sur les symptômes positifs, ils améliorent également la symptomatologie négative.

Ainsi, selon des données d'études, l'olanzapine, la clozapine ou encore la rispéridone semblent améliorer les états anxieux et dépressifs des sujets schizophrènes. La dépression représentant une cause majeure de suicide, un traitement par antipsychotique atypique permet d'en diminuer le taux.

En parallèle, l'amélioration des troubles cognitifs chez les patients schizophrènes sous neuroleptiques atypiques constitue un intérêt notable. Il semblerait que la clozapine et l'olanzapine jouent un rôle favorable sur le débit verbal, tandis que la clozapine et la rispéridone augmentent le niveau d'attention. De plus, l'olanzapine et la rispéridone améliorent respectivement la mémoire visuelle et la mémoire de travail.

Tous ces effets bénéfiques facilitent la capacité au travail, l'autonomie, l'intégration sociale de ces patients et de ce fait améliorent leur qualité de vie. [45]

L'avantage majeur des neuroleptiques atypiques reste néanmoins l'atténuation des troubles extrapyramidaux grâce à leur antagonisme sérotoninergique au niveau nigrostrié. Ceci permet une meilleure observance et une bonne tolérance du traitement.

## 6.2. Inconvénients

Les neuroleptiques atypiques présentent des effets indésirables parfaitement identifiés qui sont principalement la sédation, l'hypotension orthostatique, l'asthénie, les troubles anticholinergiques. L'agranulocytose sous clozapine est également connue depuis un certain temps et étroitement surveillée.

Les neuroleptiques atypiques génèrent des effets indésirables nettement négligés jusqu'alors notamment des dyslipidémies. Mais ils peuvent aussi entraîner des troubles du métabolisme glucidique et un surpoids avec ou non une intrication de toutes ces perturbations laissant entrevoir un tableau de syndrome métabolique. Des complications cardiovasculaires sont de ce fait à redouter. [45]

## 7. Perspective thérapeutique

Une nouvelle classe de médicaments, les bloqueurs sélectifs des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB<sub>1</sub>), a été développée dans le cadre de la prise en charge du risque cardiovasculaire chez les personnes en surpoids ou obèses d'une part et chez les fumeurs d'autres part.

Les diverses expérimentations ont objectivé une amélioration du profil lipidique et de l'insulino-résistance associée à une perte de poids et à une diminution du périmètre abdominal.

De ce fait, une modification de l'approche thérapeutique pourrait être envisagée pour remédier aux effets secondaires des neuroleptiques atypiques décrits précédemment : développement de dyslipidémies, diabète de type 2, prise de poids.

## 7.1. Approche du système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde module de nombreuses fonctions physiologiques et joue un rôle majeur dans la régulation de l'équilibre énergétique et de la conduite alimentaire par le biais de deux types de récepteurs : les récepteurs cannabinoïdes CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>. [46]

Les récepteurs CB<sub>1</sub> se trouvent majoritairement dans le système nerveux central et périphérique et en plus faible concentration dans les tissus périphériques, notamment dans le tissu adipeux et le tractus gastro-intestinal. Les récepteurs CB<sub>2</sub> sont essentiellement situés au niveau des cellules du système immunitaire. [47]

La stimulation des récepteurs CB<sub>1</sub> induit une augmentation de l'appétit, une accumulation de graisse dans le tissu adipeux viscéral et une dépendance vis-à-vis du tabac.[46] Une suractivation du système endocannabinoïde a été observée dans l'obésité, menant à une stimulation de l'appétit dans l'hypothalamus et une accumulation de graisse au niveau des adipocytes, associée au développement d'une insulino-résistance et à une diminution de l'adiponectine, hormones sécrétées par les adipocytes. [48]

Le tableau ci-dessous permet de résumer l'impact de la suractivité du système endocannabinoïde sur la balance énergétique. [46]

**Tableau 5** : Impact de la suractivité du système endocannabinoïde sur la balance énergétique

Site d'action	Mécanisme(s)	Augmentations
Hypothalamus	Augmentation de la prise alimentaire	Poids corporel Périmètre abdominal
Tissu adipeux	Diminution des taux d'adiponectine Augmentation de la lipogenèse	Graisse viscérale Dyslipidémie Résistance à l'insuline
Muscle Foie	Augmentation de la captation de glucose Augmentation de la lipogenèse	Dyslipidémie Résistance à l'insuline
Tractus intestinal	Diminution de la sensation de satiété	Poids corporel Périmètre abdominal

Suite à ces observations, le développement d'antagonistes des récepteurs CB<sub>1</sub> a donc été envisagé pour lutter contre l'obésité et autres facteurs métaboliques qui lui sont associés.

## 7.2. Représentant unique des bloqueurs sélectifs des récepteurs CB1 : Le rimonabant, ACOMPLIA®

Le développement du rimonabant a fait l'objet d'importantes études cliniques :

- **Le programme RIO** (Rimonabant In Obesity) mené entre 2001 et 2004, dans lequel a été inclus un total de 6600 patients obèses ou en surpoids répartis dans 4 essais, RIO-North America et RIO-Europe (études de 2 ans) ainsi que RIO-Lipids et RIO-Diabetes (études de 1 an). Ces essais cliniques ont permis de documenter l'intérêt du « rimonabant » dans la prise en charge de l'obésité, l'amélioration des facteurs de risque liés à l'obésité comme le diabète ou les dyslipidémies.
  
- **Le programme STRATUS** (Studies with Rimonabant and Tabacco Use) qui a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance du « rimonabant » chez 6500 fumeurs par le biais de trois essais cliniques, SRATUS-US et STRATUS-EU (études sur 10 semaines) ainsi que STRATUS-WW (étude d'un an de traitement avec un suivi d'un an sans traitement).

### 7.2.1. Programme RIO (Rimonabant In Obesity) DATES

#### 7.2.1.1. RIO-Lipids [49]

##### a) Méthodologie

RIO-Lipids est une étude multicentrique et internationale, réalisée en double aveugle sur une année. 1036 patients en surpoids ou obèses ( $27 < \text{IMC} < 40 \text{ kg/m}^2$ ) et présentant une dyslipidémie non traitée ont été suivis au cours de cet essai clinique. Ces patients ont été répartis en trois groupes de traitement, le premier recevant ACOMPLIA® 5mg, le second ACOMPLIA® 20mg et le dernier un placebo. En parallèle, chacun de ces patients a suivi un régime hypocalorique.

## b) Résultats

Une perte de poids de 8,6kg a été observée chez les patients traités par rimonabant 20 mg tandis que ceux du groupe placebo n'ont perdu que 2,3 kg.

De plus, une amélioration de l'ensemble des facteurs de risque métaboliques a été rapportée avec le rimonabant 20 mg.

Ainsi, les résultats suivants ont pu être observés chez les patients de ce groupe, ayant terminé l'étude:

- Une réduction du périmètre abdominal de 9,1 cm ;
- Une augmentation moyenne de 23% du HDL-cholestérol ;
- Une diminution moyenne de 15% des triglycérides ;
- Une amélioration de la taille des particules LDL ;
- Une amélioration de la sensibilité à l'insuline démontrée par la réponse glycémique et insulinique lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.
- Une réduction de moitié du nombre de patient présentant un syndrome métabolique.

### 7.2.1.2. RIO-Diabetes [50]

#### a) Méthodologie

Cette étude multicentrique, randomisée, en double aveugle a été réalisée chez 1045 patients diabétiques de type 2 inclus dans 151 centres répartis dans onze pays et a consisté à comparer deux posologies à doses fixes de rimonabant (5 mg et 20 mg, une fois par jour) avec un placebo.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cet antagoniste des récepteurs CB1 chez des patients diabétiques traités par un antidiabétique oral, en analysant l'effet de la molécule sur le taux de l'hémoglobine glyquée, témoin de l'évolution du diabète, sur le périmètre abdominal, le poids corporel, les paramètres lipidiques et l'hypertension artérielle.

## b) Résultats de l'étude

Le rimonabant a entraîné une diminution significative de l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>). Plus de 50% de l'effet constaté sur l'HbA<sub>1c</sub> avec le rimonabant 20mg n'est pas lié à la perte de poids, ceci laissant supposer une action propre sur le métabolisme glucidique.

Une réduction du périmètre abdominal de 5,2 cm a été observée chez les patients traités par rimonabant 20 mg contre 1,9 cm dans le groupe placebo. Les mêmes patients ont diminué leur poids de 5,3 kg contre 1,4 kg pour ceux du groupe placebo.

Le rimonabant a également montré son efficacité sur le métabolisme lipidique. En effet, une élévation du taux de HDL-cholestérol a été constatée, ainsi qu'une diminution du taux de triglycérides, tandis qu'une augmentation de ce même taux a été observée dans le groupe placebo. De même que pour l'HbA<sub>1c</sub>, plus de 50% de l'effet constaté sur l'amélioration des taux de HDL-cholestérol n'était pas attribuable à la perte de poids.

Enfin, cette molécule a permis une réduction de 18,9% de la prévalence du syndrome métabolique, contre seulement 7,6% dans le groupe placebo.

### 7.2.1.3. RIO-North America et RIO-Europe [51][52]

#### a) Méthodologie

RIO-North America et RIO-Europe sont également des essais multinationaux et multicentriques, randomisés en double aveugle, comparant le rimonabant à dose fixe (5 mg et 20 mg une fois par jour) à un placebo sur une durée de deux ans. La première étude a été menée sur 3040 patients dans 72 centres aux États-Unis et au Canada tandis que la seconde a porté sur 1507 patients inclus dans 40 centres en Europe et dans 20 centres aux États-Unis.

Leur principal objectif était d'évaluer l'effet du rimonabant sur la perte de poids pendant un an et de déterminer la capacité du rimonabant à empêcher la reprise de poids au cours de la deuxième année de traitement. L'amélioration des facteurs de risque associés à l'obésité abdominale a été également étudiée.

## b) Résultats

Les résultats de ces études confirment ceux des essais précédents. En effet, le traitement sur deux ans par rimonabant en dose de 20 mg a permis une réduction significative du poids, de la graisse abdominale, des facteurs de risque cardiovasculaires et des troubles métaboliques chez cette population de patients.

### 7.2.2. Résultats du groupe STRATUS

Les résultats des études STRATUS US et EUROPE démontrent que le rimonabant permet d'augmenter significativement la probabilité d'arrêter de fumer comparativement au placebo. En outre, la perte de poids moyenne chez les patients sous rimonabant était de l'ordre de 0,3 à 0,5 kg, contre une prise de poids légèrement supérieure à 1 kg chez les patients sous placebo.

Enfin dans STRATUS WW, le rimonabant à la dose de 20 mg/jour a montré sa supériorité, statistiquement significative, par rapport au placebo, dans le maintien de l'abstinence pendant un an après le sevrage tabagique. [53]

### 7.2.3. Tolérance de l'ACOMPLIA®

Quelque soit l'étude, le rimonabant a été bien toléré par les patients. En effet, les effets secondaires observés ont été légers et transitoires et ont touché particulièrement la sphère digestive (nausées, diarrhées). Le taux d'arrêts du traitement sur l'ensemble des quatre essais était de 7,2% pour placebo et 13,8% pour rimonabant 20 mg.

### 7.2.4. Conclusion

Les données recueillies au cours des programmes RIO et STRATUS sont très encourageantes pour la prise en charge globale des sujets à haut risque cardiovasculaire. En effet, le rimonabant agit sur tous ces facteurs de risque cardiovasculaires que ce soit les dyslipidémies, l'obésité abdominale, l'insulinorésistance, le syndrome métabolique, le tabagisme, ce qui le distingue des traitements actuels ciblant ces facteurs séparément.

Il serait donc intéressant d'étudier les effets de cet antagoniste des récepteurs cannabinoïdes CB1 chez des schizophrènes présentant de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires et traités par des antipsychotiques atypiques susceptibles d'être à l'origine de ces derniers.

## Conclusion

Suite aux conclusions des différentes études d'une part et suite à l'analyse des observations des Centres de Pharmacovigilance d'autre part, il apparaît que les risques de dyslipidémies soient impérativement à prendre en compte lors d'un traitement par neuroleptiques atypiques, en particulier avec la clozapine et l'olanzapine.

Des précautions préalables semblent indispensables en début de traitement. Il faudrait donc évaluer pour chaque patient le bénéfice du traitement de la psychose par rapport aux risques de complications cardiovasculaires encourus.

Chez les patients en cours de traitement, il serait fortement conseillé de mettre en place un contrôle systématique des paramètres lipidiques, voire dans certains cas d'instaurer un traitement hypolipémiant. De plus, il serait intéressant d'effectuer une enquête plus approfondie au sein des services de psychiatrie pour évaluer l'incidence de ce type d'effets secondaires par l'utilisation de protocoles types de suivi de ces effets.

Parallèlement, il est apparu lors des analyses de la littérature que l'apparition des perturbations lipidiques étaient pour la plupart du temps associées au développement d'un diabète mellitus, d'une prise de poids et dans certains cas, d'un syndrome métabolique. Un suivi cardiovasculaire, rigoureux et régulier devrait donc être effectué chez les patients schizophrènes traités par cette classe thérapeutique du fait de leur exposition à plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires majeurs.

Le développement d'une nouvelle classe thérapeutique, les antagonistes cannabinoïdes de type 1 dont l'unique représentant est le « rimonabant », laisse entrevoir un réel espoir dans la prise en charge des troubles métaboliques et de la prise de poids voire de l'obésité. Ils permettraient une simplification du traitement de ces différents facteurs de risque et de ce fait une meilleure observance thérapeutique.

Une étude des effets du rimonabant et des interactions éventuelles de ce dernier avec les traitements antipsychotiques, chez les schizophrènes susceptibles de présenter ce type de perturbations et de ne pas suivre leur traitement correctement, paraît donc intéressante.

Ce travail nous a également permis de ressortir l'importance de la Pharmacovigilance. En effet, sa mission principale basée sur l'évaluation, en situation réelle d'utilisation, des risques liés aux médicaments et de leur rapport bénéfice-risque constitue une priorité dans le domaine du bon usage du médicament.

Il est donc essentiel, d'une part, d'informer les professionnels de santé, notamment le pharmacien d'officine sur leurs obligations vis-à-vis des Centres de Pharmacovigilance, mais également de les encourager à déclarer spontanément les effets indésirables mêmes s'ils leur paraissent à priori non grave.

# Bibliographie

1. Haouzir S., Bernoussi A., *Les schizophrénies*, Armand Colin, 2005, 123p (collection psychologie 128)
2. Besançon G., *Manuel de psychopathologie*. Edition mise à jour Dunod, 2005, 245p (collection Psycho sup.)
3. Pardinielli JL., Gimenez G., *Les Psychoses de l'adulte*. Nathan université, 2002, 127p (collection psychologie 128)
4. Garnier-Delamare, *Dictionnaire des termes de médecine*, 27<sup>ème</sup> édition, Maloine, 2002.
5. Jolliet P., Bourin M., Pharmacology of new antipsychotic drugs : are they stabilizers of schizophrenic psychosis ? *Drugs News Perspectives*, 1998, 11: 625-630
6. Stahl SM., Muntner N, Lemoine P., Faivre T., *Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Flammarion médecine-sciences, 2002, 601p
7. Sternberg DE., Charney DS., Heninger GR et al., *Impaired presynaptic regulation of norepinephrine in schizophrenia. Effects of Clonidine in schizophrenic patients and normal controls*. *Archives of General Psychiatry*, 1982, 39: 285-89.
8. Scotto JC., Bougerol T., *Les schizophrénies : Aspects actuels*. Flammarion médecine-sciences, 1997, 292p. (Collection Psychiatrie)
9. Dupuy C., *La schizophrénie, une pathologie aussi fréquente que mal connue*. 2002 : <http://www.frm.org>
10. Frank N., *Neuroleptiques*, 2005, [www.isc.cnrs.fr](http://www.isc.cnrs.fr)
11. Senon JL., UFR de Médecine de Poitiers, *Les neuroleptiques*, <http://www.senon-online.com>

12. Borison RL., *Clinical efficacy of serotonin-dopamine antagonists relative to classic neuroleptics*. Journal of Psychopharmacology, 1995, 15 (1 suppl 1): 24S-29S
13. Kaplan HI., Sadock BJ., *Medicaments en psychiatrie : guide de poche*. Pradel, 1997, 474p
14. Vidal 2005, Dictionnaire, Editions du Vidal
15. AFSSAPS, *Résumé des Caractéristiques du Produit, ZYPREXA®, Olanzapine*. <http://www.afssaps.sante.fr>
16. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ et al., *Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2003, 60: 681-90
17. Meltzer HY., Davidson M., Glassman AH., et al., *Assessing cardiovascular risks versus clinical benefits of atypical antipsychotic drug treatment*. The Journal of Clinical Psychiatry, 2002, 63 (suppl 9): 25-29
18. Veyrac G, *Pharmacovigilance-Pharmacodépendance : Centres régionaux officiels du bon usage du médicament*. Loire Océan Médical, Bulletin d'informations du conseil de l'ordre des médecins de Loire-Atlantique, 2005, n°108
19. AFSSAPS, *Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance*, 2005 : <http://www.afssaps.sante.fr>
20. Begaud B., Evreux JC., Jouglard J., et al., *Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments : Actualisation de la méthode utilisée en France*. Thérapie, 1985, 40 : 111-18
21. Pajot F., *Objectifs et méthodes du suivi post-commercialisation d'un médicament*. Th D Pharmacie : Nantes, 2005, 92p
22. Murail B., *Les mouvements anormaux d'origine médicamenteuse*. Th D Pharmacie : Nantes, 2005, 90p

23. Machecourt J., UFR de Médecine de Grenoble, *Facteurs de risque cardiovasculaires* : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr>
24. Devulder B., *Médecine vasculaire Abrégés*, Masson, 1998, 502p
25. Kernbaum S., Grünfeld JP., *Dictionnaire de Médecine Flammarion*, 7<sup>ème</sup> édition, Flammarion médecine-sciences, 2001, 1035p
26. *Le diabète*, actualisation 2005, <http://www.sante.gouv.fr>
27. AFSSAPS, *Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Argumentaire.*, Mars 2005 : <http://www.afssaps.sante.fr>
28. Goff D., Cather C., Evins E. et al., *Medical morbidity and mortality in schizophrenia: Guidelines for psychiatrists*. The Journal of Clinical Psychiatry, 2005, 66: 183-194
29. Hughes J., *Prevalence of smoking among psychiatric outpatients*. American Journal of Psychiatry, 1986, 143: 993-997
30. Ripoll N., Bronnec M., Bourin M., *Nicotinic receptors and schizophrenia*. Current Medical Research and Opinion, 2004, 20(7): 1057-74
31. Sacks F., *Metabolic syndrome: epidemiology and consequences*. The Journal of Clinical Psychiatry, 2004, 65 (suppl 18): 3-12
32. Ghaeli P., Dufresne RL., *Serum triglycerides levels in patients treated with clozapine*. American Journal of Health-System Pharmacy, 1996, 53: 2079-81
33. Gaulin B.; Markowitz JS. et al., *Clozapine-associated elevation in serum triglycerides.*, American Journal of Psychiatry, 1999, 156:1270-1272
34. Henderson DC.; Cagliero E.; Gray C. et al., *Clozapine, Diabetes mellitus, Weight gain and Lipid abnormalities: A five-year naturalistic study*. American Journal of Psychiatry, 2000; 157: 975-981

35. Lindenmayer JP.; Czobor P. et al. *Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics*. American Journal of Psychiatry, 2003, 160:290-296
36. Melkersson K.; Dahl ML., *Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics*. Drugs 2004, 64(7):701-723
37. Sheitman B. et al., *Olanzapine-induced elevation of plasma triglycerides levels*. American Journal of Psychiatry, 1999, 156:1471-1472
38. Osser DN., Najarian DM., Dufresne RL., *Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels*. The Journal of Clinical Psychiatry, 1999, 60: 767-70
39. Meyer JM., *Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2001; 21(4): 369-74
40. Meyer JM., *Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipids levels*. The Journal of Clinical Psychiatry, 2001, 62 (suppl 27):27-34; discussion 40-1
41. Melkersson K., Hulting AL., Brismar K., *Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in Olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses*. The Journal of Clinical Psychiatry, 2000, 61(10):742-749
42. Casey D., *Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs*. The Journal of Clinical Psychiatry, 2004, 65 (suppl 18): 27-35
43. Wirshing DA., Boyd JA., Meng LR., et al., *The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels*. The Journal of Clinical Psychiatry, 2002,63(10):856-65
44. Saari K., Koponen H., Laitinen J., et al., *Hyperlipidemia in persons using antipsychotic medication: A general population-based birth cohort study*. The Journal of Clinical Psychiatry, 2004, 65(4): 547-50

45. Meltzer HY., Davidson M., Glassman AH., et al., *Assessing cardiovascular risks versus clinical benefits of atypical antipsychotic drug treatment*. The Journal of Clinical Psychiatry, 2002, 63 (suppl 9): 25-29
46. American Association of Diabetes (Juin 2005, San Diego), *Le système endocannabinoïde*. Le Concours Médical, 2005, 26 (suppl édition spéciale Réunions et Congrès): 12-13
47. INSERM, Cannabis: Quels effets sur le comportement et la santé? Chap 14 : *Système endocannabinoïde et cannabinoïdes exogènes*. Editions INSERM, 2001, p285-296
48. Ducobu J., *Le système endocannabinoïde et la régulation du métabolisme*. Revue Médicale de Bruxelles, 2005, 26(3) : 159-64
49. Despres JP., Golay A., Sjostrom L., *Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia*. The New England Journal of Medicine, 2005, 353(20):2121-34
50. American Association of Diabetes (Juin 2005, San Diego), *RIO-Diabetes, Entretien avec le Pr A.Scheen*. Le Concours Médical, 2005, 26 (suppl édition spéciale Réunions et Congrès): 14-15
51. Pi-Sunyer FX., Aronne LJ., Heshmati HM., et al., *Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial*. JAMA., 2006, 295(7):761-75. Erratum in: JAMA. 2006, 295(11):1252
52. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al., *Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study*. Lancet, 2005, 365(9468):1389-97. Erratum in: Lancet, 2005, 366(9483):370
53. Sanofi-Aventis, *Acomplia™ (rimonabant, SR 141716) ; Syndrome métabolique, obésité, sevrage tabagique*, Rapport annuel 2004 : <http://www.sanofi-aventis.com>

54. Spivak B., Roitman S., Vered Y., et al., *Diminished suicidal and aggressive behavior, high plasma norepinephrine levels, and serum triglyceride levels in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients maintained on clozapine*. *Clinical Neuropharmacology*, 1998, 21: 245-50
55. Dursun SM., Szemis A., Andrews H., et al., *The effects of clozapine on levels of total cholesterol and related lipids in serum of patients with schizophrenia: a prospective study*. *The Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 1999, 24: 453-455
56. Spivak B., Lamschtein C., Talmon Y., et al., *The impact of clozapine treatment on serum lipids in chronic schizophrenic patients*. *Clinical Neuropharmacology*, 1999, 22: 98-101
57. Wu G., Dias P., Wu C., *Hyperglycemia, hyperlipidemia and periodic paralysis: a case report of new side effects of clozapine*. *Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2000, 24: 1395-400
58. Lund BC., Perry PJ., Brooks JM., et al., *Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach*. *Archives of General Psychiatry*, 2001, 58: 1172-1176
59. Wiltfang J., Schenk-Dapra B., Stiens G., et al., *Clozapine associated elevation of plasma cholinesterase*. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2001, 251: 269-71
60. Leonard P., Halley A., Browne S., *Prevalence of obesity, lipid and glucose abnormalities in outpatients prescribed clozapine*. *Irish Medical Journal*, 2002, 95: 119-120
61. Pande S., Procyshyn RM., Nazerali M., et al., *Do triglycerides modulate the effectiveness of clozapine?* *International Clinical Psychopharmacology*, 2002, 17: 197-199
62. Domon SE., Webber JC., *Hyperglycemia and Hypertriglyceridemia secondary to olanzapine*. *Journal of the Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2001: 11: 285-288
63. Melkersson K., Hulting AL., *Recovery from new-onset diabetes in a schizophrenic man after withdrawal of olanzapine*. *Psychosomatics*, 2002, 43: 67-70

64. Nguyen M., Murphy T. *Olanzapine and hypertriglyceridemia (letter)*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2001, 40: 133
65. Stoner SC., Dubisar BM., Khan R., et al., *Severe hypertriglyceridemia associated with olanzapine (letter)*. The Journal of Clinical Psychiatry, 2002, 63:948-949
66. Domon SE., Cargile CS., *Quetiapine-associated hyperglycemia and hypertriglyceridemia (letter)*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2002, 41: 495-96
67. Martin A., L'Ecuyer S., *Triglyceride, cholesterol and weight changes among risperidone-treated youths: a retrospective study*. European child and adolescent psychiatry, 2002, 11: 129-33
68. Cohen S., Fitzgerald B., Okos A., et al., *Weight, lipids, glucose, and behavioral measures with ziprasidone treatment in a population with mental retardation*. The Journal of Clinical Psychiatry, 2003, 64: 60-62
69. Ghaeli P., Dufresne RL., *Elevated serum triglycerides with clozapine resolved with risperidone in four patients*. Pharmacotherapy, 1999, 19: 1099-1101
70. Koro CE., Fedder DO., L'Italien GJ et al., *An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk hyperlipidemia in schizophrenic patients*. Archives of General Psychiatry, 2002, 59: 1021-26
71. Meyer JM., *A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcome after 1 year*. The Journal of Clinical Psychiatry, 2002, 63: 425-33
72. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E., et al., *Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics*. The Journal of Clinical Psychiatry, 2003, 64: 598-604

# ANNEXES

**ANNEXE 1 :** Echelle d'appréciation des symptômes positifs

**ANNEXE 2 :** Échelle d'appréciation des symptômes négatifs

**ANNEXE 3 :** Fiche de déclaration d'effets indésirables

**ANNEXE 4 :** Etudes et cas rapportés concernant les effets des neuroleptiques atypiques sur les paramètres lipidiques, dans l'ordre chronologique pour chaque molécule

ANNEXE 1 :  
Echelle d'appréciation des  
symptômes positifs

## **Echelle d'appréciation des symptômes positifs [9]**

Cette échelle permet de suivre l'évolution des symptômes productifs au cours du temps ou lors des différents traitements. Elle comporte 34 items répartis en 4 composants :

### **• Hallucination**

- Hallucinations auditives
- Commentaires des actes de la pensée
- Hallucinations de conversations
- Hallucinations somatiques ou tactiles
- Hallucinations olfactives
- Hallucinations visuelles
- Évaluation globale de l'importance des hallucinations

### **• Idées délirantes**

- Idées délirantes de persécution
- Idées délirantes de jalousie
- Idées délirantes de culpabilité ou de péché
- Idées délirantes de grandeur
- Idées délirantes religieuses
- Idées délirantes somatiques
- Idées de référence, idées délirantes de référence
- Idées délirantes d'influence
- Idées délirantes de lecture de la pensée
- Divulgateur de la pensée
- Idées délirantes de pensée imposée
- Idées délirantes de vol de la pensée
- Évaluation globale de la sévérité des idées délirantes

### **• Comportement bizarre**

- Habillement et présentation
- Conduite sociale et sexuelle
- Comportement agressif ou agité
- Comportement répétitif ou stéréotypé
- Évaluation globale de la sévérité du comportement bizarre

### **• Troubles de la pensée formelle non déficitaire**

- Relâchement des associations
- Tangentialité
- Incohérence
- Pensée illogique
- Discours (pensée) circonlocutoire (digressive)
- Logorrhée
- Distractibilité du discours
- Associations par assonances
- Évaluation globale du trouble de la pensée formelle

Annexe 2 :  
Échelle d'appréciation des  
symptômes négatifs

## **Échelle d'appréciation des symptômes négatifs [9]**

Cette échelle a été élaborée dans les années 1980, après celle des symptômes positifs, plus facilement identifiables et plus sensibles aux traitements. Elle comporte 25 items répartis en 5 composants:

### **• Retrait ou pauvreté affective**

- Expression figée du visage
- Diminution des mouvements spontanés
- Pauvreté de l'expression gestuelle
- Pauvreté du contact visuel
- Absence de réponses affectives
- Affect inapproprié
- Monotonie de la voix
- Évaluation globale de la pauvreté affective

### **• Alogie**

- Pauvreté du discours
- Pauvreté du contenu du discours
- Barrages
- Augmentation de la latence des réponses
- Évaluation globale de l'alogie

### **• Avolition, apathie**

- Toilette, hygiène négligées
- Manque d'assiduité au travail ou à l'école
- Anergie physique
- Évaluation globale de l'avolition et de l'apathie

### **• Anhédonie, retrait social**

- Manque d'intérêts et d'activités de loisirs
- Manque d'intérêts et d'activités sexuels
- Incapacité à vivre des relations étroites ou intimes
- Manque de relations avec les amis et les collègues
- Évaluation globale de l'anhédonie et du retrait social

### **• Attention**

- Inattention dans les activités sociales
- Inattention durant la cotation
- Évaluation globale de l'attention

ANNEXE 3 :  
Fiche de déclaration  
d'effets indésirables

# DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5144-1



PHARMACOVIGILANCE

*Art. L. 605-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique*

*Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.*

DÉCLARATION À ADRESSER AU  
Centre de Pharmacovigilance

**CENTRE REGIONAL DE  
PHARMACOVIGILANCE**  
Institut de Biologie  
9, quai Moncoussu  
F- 44093 NANTES Cedex 1  
Tél. 02 40 08 40 96  
Fax 02 40 08 40 97

<p><b>Patient traité</b></p> <p>Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Prénom (première lettre) <input type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/></p>	<p>Date de naissance <input type="text"/></p> <p>ou Age <input type="text"/></p> <p>Poids <input type="text"/></p> <p>Taille <input type="text"/></p>	<p><i>S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> lors de l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse</p> <p><input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse inscrite 1, 2, ou 3</p>	<p>Cachet du Praticien déclarant</p> <p style="text-align: center;">ou</p> <p style="text-align: center;">du Médecin désigné par le patient</p>
<p>Antécédents / Facteurs favorisants</p>			

Produits					
Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

<p>Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/></p>	<p>Un ou des produits ont-ils été réintroduits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/></p>
<p>Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/></p>	<p>Réapparition de la réaction après réintroduction ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/></p>

<p>En cas d'administration de <b>médicament dérivé du sang</b> ➤ indiquer son N°</p>	
<p>Nom du prescripteur</p>	<p>Numéro de lot du produit</p>
<p>Service hospitalier dans lequel le produit a été administré</p>	<p>Pharmacie qui a délivré le produit</p>

En cas d'administration de **produits sanguins labiles** ➤ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

<p><b>Effet</b></p> <p>Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Date de survenue <input type="text"/></p> <p>Durée de l'effet <input type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : <i>utiliser le cadre AU VERSO</i></p>	<p><b>Gravité</b></p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p>	<p><b>Evolution</b></p> <p><input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles</p> <p><input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
--	--	--

Description de l'effet indésirable :

**Les obligations de signalement.**

Article R.5144.19  
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

**Les médicaments dérivés du sang.**

Article R.5144.35  
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5144-19 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

**Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance**

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage.

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

## ANNEXE 4 :

Etudes et cas rapportés concernant les  
effets des neuroleptiques atypiques  
sur les paramètres lipidiques,  
dans l'ordre chronologique  
pour chaque molécule

**Etudes et cas rapportés concernant les effets des neuroleptiques atypiques sur les paramètres lipidiques, dans l'ordre chronologique pour chaque molécule [36]**

Description de l'étude	Patients (pathologie, molécule)	Résultats de l'étude	Réf
<b>CLOZAPINE</b>			
Etude comparant les taux lipidiques chez des patients sous clozapine ou sous neuroleptiques classiques après un an de traitement	Schizophrénie, psychose schizoaffective, trouble bipolaire.  Clozapine (n=39) Neuroleptiques classiques (n=28)	<u>Triglycérides</u> : taux plus élevés chez les patients traités par clozapine que chez les patients sous neuroleptiques classiques	32
Etude comparant les taux lipidiques chez des patients sous clozapine ou sous neuroleptiques classiques après un an de traitement	Schizophrénie  Clozapine (n=30) Neuroleptiques classiques (n=30)	<u>Triglycérides</u> : taux plus élevés chez les patients traités par clozapine que chez les patients sous neuroleptiques classiques ;  <u>Cholestérol</u> : Pas de différence entre les deux groupes	54
Etude comparant les taux lipidiques avant et après douze semaines de traitement	Schizophrénie  Clozapine (n=8)	<u>Triglycérides</u> : augmentation significative  <u>Cholestérol</u> : pas de changement significatif	55
Etude comparant les taux lipidiques avant et après un traitement d'une moyenne de 413-615 jour par clozapine ou halopéridol	Schizophrénie  Clozapine (n=159) Halopéridol (n=39)	<u>Triglycérides</u> : augmentation significative chez les hommes (n=116) et femmes (n=43) traités par clozapine et chez les femmes (n=9) traitées par halopéridol  <u>Cholestérol</u> : pas de changement significatif dans les deux groupes	33
Etude comparant les taux lipidiques avant et après six mois de traitement chez des patients sous clozapine ou sous neuroleptiques classiques	Schizophrénie  Clozapine (n=70) Neuroleptiques classiques (n=30)	<u>En début de traitement</u> : taux lipidiques identiques dans les deux groupes  <u>Après six mois de traitement</u> : augmentation des triglycérides dans le « groupe clozapine » et augmentation du cholestérol dans le groupe « neuroleptiques classiques »	56
Etude suivant l'évolution des taux lipidiques sur cinq ans	Schizophrénie  Clozapine (n=82)	<u>Triglycérides</u> : augmentation significative  <u>Cholestérol</u> : pas de changement significatif	34

Un cas rapporté	Schizophrénie (homme, 25 ans)	<u>Triglycérides</u> : augmentation significative <u>Cholestérol</u> : pas de changement significatif	57
Etude comparant les taux d'incidence d'hyperlipidémie chez des patients sous clozapine ou sous neuroleptiques classiques	Schizophrénie Clozapine (n=552) Neuroleptiques classiques (n=2461)	Augmentation du risque relatif d'hyperlipidémie chez sujets jeunes sous clozapine Mais pas de différence significative sur les taux globaux d'incidence entre les deux groupes	58
Etude comparant les taux lipidiques chez des patients sous clozapine et un groupe témoin	Schizophrénie, psychose schizoaffective Clozapine (n=25) Groupe témoin (n=104)	Pas de différence significative des taux de triglycérides et de cholestérol entre le groupe clozapine et le groupe témoin	59
Etude après un traitement d'une moyenne de 27 mois	Schizophrénie Clozapine (n=21)	Hypertriglycémie dans 52% des cas Hypercholestérolémie dans 14% des cas	60
Un cas rapporté	Schizophrénie (homme, 26 ans)	Hypertriglycémie Hypercholestérolémie	61
<b>OLANZAPINE</b>			
Etude comparant les taux lipidiques avant et après douze semaines de traitement	Schizophrénie, psychose schizoaffective et autres psychoses Olanzapine (n=25)	<u>Triglycérides</u> : augmentation significative <u>Cholestérol</u> : pas de changement significatif	38
Etude comparant les taux lipidiques avant et après seize mois de traitement	Pathologie non précisée Olanzapine (n=9)	<u>Triglycérides</u> : augmentation significative <u>Cholestérol</u> : pas de changement significatif	37
Etude après un traitement d'une moyenne de 7 mois	Schizophrénie, psychose schizoaffective et schizophrénique Olanzapine (n=14)	Hypertriglycémie (62%) Hypercholestérolémie (85%)	41
Un cas rapporté	Troubles de l'humeur et du comportement (jeune homme, 15 ans)	Hypertriglycémie Légère augmentation des taux de cholestérol	62
Une série de cas rapportée	Pathologie non précisée Olanzapine (n=12)	Hypertriglycémie (n=12) Hypercholestérolémie (n=8)	39

Un cas rapporté	Schizophrénie	Hypertriglycémie Hypercholestérolémie	61
Un cas rapporté	Hyperactivité et trouble de l'attention	Augmentation des taux de triglycides et cholestérol	62
Un cas rapporté	Schizophrénie (homme, 42 ans)	Hypertriglycémie sévère Hypercholestérolémie légère	65
<b>QUETIAPINE</b>			
Cas rapportés	Pathologie non précisée (n=2)	Hypertriglycémie Augmentation des taux de cholestérol	39
Un cas rapporté	Troubles bipolaires (femme, 17 ans)	Hypertriglycémie Hypercholestérolémie légère	66
<b>RISPERIDONE</b>			
Etude avant et après un traitement d'une moyenne de 4,9 mois	Adolescents avec des troubles du comportement, troubles affectifs ou psychotiques  Risperidone (n=22)	<u>Triglycides</u> : pas de changement significatif  <u>Cholestérol</u> : pas de changement significatif  <u>Poids et BMI</u> : augmentation significative	67
<b>ZIPRASIDONE</b>			
Etude comparant les taux lipidiques avant et après six mois de traitement	Retard mental  Ziprasidone (n=40)	<u>Triglycides</u> : diminution significative  <u>Cholestérol</u> : diminution significative	68
<b>ETUDE COMPARANT DEUX OU PLUSIEURS NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES</b>			
Un cas rapporté	Troubles psychotiques (n=4)	Diminution du taux de triglycides après changement de traitement de la clozapine par risperidone	69
Etude à partir de la base de données de Recherche de Médecine Générale anglaise et galloise	Schizophrénie (n=18309) Olanzapine Risperidone Neuroleptiques classiques Sans neuroleptiques	Plus de chance d'augmentation des taux lipidiques avec l'olanzapine, qu'avec la risperidone, les neuroleptiques classiques ou sans traitement antipsychotique	70

<p>Etude comparant les taux lipidiques avant et après un an de traitement</p>	<p>Pathologie non précisée</p> <p>Olanzapine (n=47) Risperidone (n=47)</p>	<p><u>Olanzapine</u> : augmentation nette du taux de triglycérides et augmentation moyenne du poids et du taux de cholestérol</p> <p><u>Risperidone</u> : augmentation moyenne du poids et du taux de triglycérides et pas de changement significatif du taux de cholestérol</p>	<p>71</p>
<p>Etude comparant les taux lipidiques avant et après deux ans et demi de traitement</p>	<p>Pathologie non précisée</p> <p>Clozapine (n=39) Olanzapine (n=32) Risperidone (n=49) Quétiapine (n=13)</p>	<p>Augmentation des taux moyens de <u>triglycérides</u> avec la clozapine et l'olanzapine, mais pas avec la quétiapine et la rispéridone</p> <p>Pas de changement significatif des taux moyens de <u>cholestérol</u>, quelque soit le traitement</p>	<p>43</p>
<p>Essai en double-aveugle, comparant les taux de cholestérol avant et après 8 et 14 semaines de traitement</p>	<p>Schizophrénie, psychose schizoaffective</p> <p>Clozapine (n=28) Olanzapine (n=26) Risperidone (n=22) Halopéridol (n=25)</p>	<p>Augmentation significative du taux de cholestérol avec la clozapine après 8 semaines de traitement et avec l'olanzapine après 8 et 14 semaines de traitement</p> <p>Pas de changement significatif du taux de cholestérol avec la rispéridone ou l'halopéridol</p>	<p>35</p>
<p>Etude évaluant le taux de triglycérides avant et après six semaines de traitement</p>	<p>Schizophrénie</p> <p>Clozapine (n=13) Olanzapine (n=13) Risperidone (n=14) Quétiapine (n=13)</p>	<p>Augmentation nette du taux de triglycérides avec la clozapine et l'olanzapine</p> <p>Augmentation moyenne du taux de triglycérides avec la quétiapine</p> <p>Augmentation très légère du taux de triglycérides avec la rispéridone</p>	<p>72</p>

**Nom-Prénoms : ROUTON-DESBOIS Delphine**

**Titre de la thèse : LES DYSLIPIDEMIES CHEZ LES PATIENTS SCHIZOPHRENES  
TRAITES PAR NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES**

---

**Résumé de la Thèse :**

La mise sur le marché des neuroleptiques atypiques a été une réelle avancée thérapeutique dans la prise en charge des troubles psychotiques, et en particulier des schizophrénies. Mais comme dans tout traitement à long terme, ces antipsychotiques reconnus plus efficaces et mieux tolérés que les neuroleptiques classiques sont susceptibles d'entraîner des effets indésirables. Des observations répétées de dyslipidémies consécutives à un traitement par neuroleptiques atypiques nous ont donc amenés à nous interroger sur ce facteur de risque cardiovasculaire. L'analyse de la littérature et de la base de données des Centres Régionaux de Pharmacovigilance permet de confirmer ce réel risque métabolique, en particulier lors d'un traitement par clozapine ou olanzapine. A la vue du bénéfice des neuroleptiques atypiques dans le traitement de la schizophrénie, il paraît donc essentiel de prendre diverses mesures: le dépistage systématique de dyslipidémies en début de traitement, la surveillance rigoureuse des paramètres lipidiques pendant toute la durée de celui-ci, des précautions d'usage telles une adaptation posologique ou l'utilisation d'un autre neuroleptique ou la mise en place d'un traitement hypolipémiant. Lors de cette étude, la mise en évidence de l'apparition concomitante à ces dyslipidémies d'un diabète, d'une prise de poids nous fait également craindre la majoration des complications cardiovasculaires. Mais face au cumul éventuel de ces effets indésirables, le développement d'une nouvelle classe thérapeutique, les antagonistes cannabinoïdes de type 1 dont l'unique représentant est le « rimonabant », nous laisse entrevoir un réel espoir. Cette molécule permettrait un traitement global de ces différents facteurs de risque et améliorerait l'observance thérapeutique des schizophrènes reconnus peu rigoureux dans le suivi de leur traitement.

---

**MOTS CLES (6 Maximum en majuscules)**

**SCHIZOPHRENIE, NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES, PHARMACOVIGILANCE,  
DYSLIPIDEMIES, RIMONABANT**

---

**JURY**

**Président : Monsieur Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie, Faculté de Pharmacie,  
Nantes**

**Assesseurs : Madame Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Praticien hospitalier, Centre  
Régional de Pharmacovigilance, Nantes  
Madame Anne-Marie TU XUAN, Pharmacien, Nantes**

---

**Adresse de l'auteur : 1 rue François Albert  
44200 Nantes**