

**CONSEIL DES MÉDECINS, DENTISTES ET PHARMACIENS**

**COMITÉ DE PHARMACOLOGIE**

**Protocole de surveillance des patients recevant un antipsychotique sur  
une base régulière et à long terme**

Les désordres psychiatriques tels que la schizophrénie, le trouble bipolaire, le trouble schizoaffectif et la dépression majeure sont des conditions à risque pour le développement des maladies cardiovasculaires et métaboliques. Les conditions de vie ainsi que des facteurs intrinsèques liés à la maladie elle-même augmentent la morbidité et la mortalité dans cette population et diminuent l'espérance de vie de ces patients de 13 à 30 ans selon les études.

L'utilisation répandue des antipsychotiques de deuxième génération a permis de porter à notre attention cette réalité. Il est aussi reconnu que la vaste majorité des psychotropes — quelle que soit leur classe — induit une hausse de poids. Cette hausse de poids, si associée à certaines anomalies, peut entraîner le développement du syndrome métabolique, une condition qui augmente de 5 à 6 fois le risque de développer le diabète et de 3 à 6 fois le risque de mortalité secondaire à la maladie cardiovasculaire. Le syndrome métabolique peut être défini par les critères de l'IDF (International Diabetes Federation).

**1. Critère obligatoire: le tour de taille (basé sur des considérations  
populationnelles)**

**Canadiens — Américains**

Homme : plus grand ou égal à 102 cm Femme : plus grand ou égal à 88 cm

**Europoïdes, Africains, Méditerranéens de l'est et Moyen-Orient**

Homme : plus grand ou égal à 94 cm Femme : plus grand ou égal à 80 cm

**Asiatiques, Américains du Sud**

Homme : plus grand ou égal à 90 cm Femme : plus grand ou égal à 80 cm

## 2. Associé à deux autres critères

- Glycémie à jeun plus grande ou égale à 5,6 mmol/L  
ou diabète de type 2 diagnostiqué
  
- Pression artérielle systolique plus grande ou égale 130 mm Hg  
ou diastolique plus grande ou égale 85 mm Hg  
ou traitement avec un antihypertenseur
  
- Triglycérides plus grand ou égal à 1,7 mmol/L  
ou traitement pour une hypertriglycémie
  
- Cholestérol HDL : Homme plus petit que 1,03 mmol/L  
Femme plus petit que 1,29 mmol/L  
ou traitement pour une anomalie du C-HDL

Si la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 5,6 mmol/L, il faut répéter le contrôle de la glycémie à jeun. Si la valeur demeure élevée, un test d'hyperglycémie provoquée ou un dosage de l'hémoglobine glyquée est fortement recommandé.

### **Suivi cardio-vasculaire**

Les patients souffrant de schizophrénie courent trois fois plus de chance de mourir de mort subite que la population générale. L'allongement de l'intervalle QTc, au-delà de 500 ms, représente un facteur de risque d'arythmie ventriculaire pouvant entraîner une mort subite. Il est aussi démontré que l'utilisation des antipsychotiques de première et de seconde génération augmente le risque de mort subite. Hormis la prise de la médication, plusieurs facteurs peuvent augmenter le risque de torsades de pointe notamment les désordres électrolytiques et la bradycardie (rythme cardiaque inférieur à 60 battements/minute).

#### **Nous recommandons :**

1. ECG au repos lors de l'initiation du traitement (base)

ECG si possible pour le patient sous antipsychotique qui n'a pas d'ECG au dossier

2. Considérer les valeurs suivantes pour le suivi de l'intervalle QTc :

**Anormales : Homme : supérieur ou égal à 450 ms**

**Femme : supérieur ou égal à 470 ms**

a) Si l'intervalle QTc est allongé, mais inférieur à 500 ms :

- Doser les électrolytes suivants : sodium, potassium, magnésium et calcium.
- Documenter la présence ou l'absence de bradycardie
- Documenter la présence d'antécédents cardiaques : insuffisance cardiaque, angine, infarctus, arythmies, syncope à l'effort
- Assurer une bonne hydratation du patient.
- Évaluer la possibilité de réduire les doses d'antipsychotiques et tenter d'éviter

l'association de 2 médicaments allongeant l'intervalle QTc.

b) Si l'intervalle QTc est supérieur ou égal à 500 ms (Homme et Femme)

- Cette condition commande une action immédiate, car le risque de torsades de pointe est élevé.
- Communiquez avec le pharmacien et le médecin généraliste pour réévaluer immédiatement la médication.
- Un ECG de contrôle devrait être fait tous les jours jusqu'à ce que la valeur de l'intervalle QTc soit plus basse que 500 ms.
- Prudence s'il y a une augmentation de plus de 30 ms par rapport à l'intervalle QTc de base.

3. S'il y a association d'un antipsychotique avec d'autres médicaments (bêtabloqueurs, diurétiques) pouvant allonger l'intervalle QTc et que la condition médicale du patient change, nous recommandons de faire un ECG de contrôle.

4. Un contrôle de l'ECG est recommandé annuellement lors de l'utilisation concomitante de 3 antipsychotiques et plus sur une base régulière ou lors de l'utilisation d'un antipsychotique à des dosages dépassant les normes de prescription.

## **Quelques considérations utiles**

Le score de Framingham est un outil d'évaluation du risque cardiovasculaire et doit être calculé avant la prescription d'un traitement hypolipémiant. Il n'est pas utile pour le suivi des patients sous hypolipémiant ou sous antipsychotique. À cette fin, nous devrions plutôt utiliser le profil lipidique.

Le dosage des troponines ne doit jamais être un dosage systématique. Il ne doit être demandé qu'après interrogatoire et examen clinique lors de l'évaluation d'un patient présentant une douleur thoracique suggestive d'un syndrome coronarien aigu et suite à l'étude d'un tracé ECG.

L'indéral (propranolol) est une médication souvent prescrite pour réduire la tachycardie sinusale. Or, la tachycardie sinusale peut être due à un effet anticholinergique des antipsychotiques ou la prescription d'un anticholinergique pour contrôler les effets secondaires extrapyramidaux. Il faut corriger les causes à l'origine de la tachycardie avant de prescrire une telle médication.

Finalement, il faut retenir que la bradycardie allonge l'intervalle QTc et augmente le risque d'arythmies ventriculaires. Il faut être vigilant quand la fréquence cardiaque est inférieure à 60 battements/minute.

## **Surveillance des effets secondaires extrapyramidaux**

Avant l'instauration d'un antipsychotique, les patients doivent être examinés pour la présence de signes de parkinsonisme ou de mouvements involontaires anormaux incluant des mouvements d'allure dyskinétique. Une fois le traitement amorcé, les patients doivent être régulièrement évalués pour déterminer s'il y a présence d'effets secondaires extrapyramidaux, notamment lors de l'ajustement de la dose et par la suite quelques semaines après.

Nous recommandons que les patients traités avec des antipsychotiques soient examinés pour dépister la présence de mouvements d'allure dyskinétique au moins une fois l'an. Une attention particulière doit être portée aux patients qui présentent un risque plus élevé : soit les patients âgés et ceux qui ont déjà eu une réaction dystonique aiguë ou des effets extrapyramidaux significatifs.

## **Hyperprolactinémie**

L'hyperprolactinémie est une condition souvent observée chez nos patients sous antipsychotiques. Plusieurs causes peuvent être à l'origine d'une élévation de la prolactine dans la population générale : certaines tumeurs hypophysaires, l'insuffisance rénale, l'hypothyroïdie, le stress, la technique de ponction veineuse et l'utilisation de certains médicaments. Parmi les médicaments les plus incriminés, notons les contraceptifs oraux, les opiacés, les antihistaminiques, les antidépresseurs et les antipsychotiques.

Les conséquences à court terme de l'hyperprolactinémie sont liées aux dysfonctions sexuelles telles que les perturbations du cycle menstruel, l'acné, l'infertilité, la galactorrhée et la gynécomastie. À moyen terme, le risque d'ostéoporose et de fracture serait augmenté. Notons par contre que chez les patients atteints de maladie mentale, d'autres facteurs favorisent aussi le développement de l'ostéoporose : l'absence d'activité physique, le tabagisme, la faible exposition au soleil et les mauvaises habitudes alimentaires.

Il arrive parfois que les symptômes ne soient pas associés à la concentration sérique de la prolactine. Lorsque le patient est symptomatique, le clinicien doit réévaluer l'état clinique du patient et la médication. Dans certains cas, un ajustement ou une substitution de la médication pourra s'avérer nécessaire. Si la prolactine sanguine s'élève au-delà de 200 ng/ml et ne décroît pas suite aux changements de la médication, le patient devrait alors être référé à un spécialiste en médecine interne ou en endocrinologie.

Dans le cadre du bilan de base, nous recommandons un dosage de la prolactine sérique avant ou à l'initiation du traitement avec un antipsychotique. Ce dosage de la prolactine sérique pourra être répété à tout moment selon les changements de la condition clinique du patient.

## Évaluation et suivi des paramètres pour les patients prenant des antipsychotiques

	Avant le traitement	À 6 semaines après le début	À 3 mois après le début	À 12 mois et annuellement
Histoire personnelle familiale	<b>X</b>			
Tabagisme, Habitudes de vie	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Poids (BMI)	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Tour de taille	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Pression artérielle	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Hémoglobine glyquée	<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
Dosage des lipides	<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
Prolactine	<b>X</b>			
ECG	<b>X</b>			

## **Références**

American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161 : 56 p.

Bushe C.J., Bradley A., Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: Are there implications for clinical biochemistry? *Ann Clin Biochem* 2010; 47 : 292-300.

Côté G. Les dyslipidémies : dépistage, diagnostic et traitement. mise à jour 2009. *Direction de la santé publique et des soins de santé primaires.*

De Hert M., Winkel R.V., Silic A., Van Eyck et Peusken J. Physical health management in psychiatric settings. *European Psychiatry* 2010;25 : S22-S28.

De Hert M., Correll C.U., Bobes J., Cetkovitch-Bakmas M., Cohen D., Asai I., Detraux J., Gautam S., Möller H.J., Ndeti D.M., Newcomer J.W., Uwakwe R. et Leucht S. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10 : 52-77.

De Hert M., Cohen D., Bobes J., Cetkovitch-Bakmas M., Leucht S., Ndeti D.M., Newcomer J.W., Uwakwe R., Asai I., Möller H.J., Gautam S., Detraux J., Correll C.U. Physical illness in patients with severe mental disorders. II Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry* 2011;10:138-151.

Goldenberg R., Punthakee Z. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, *Canadian Journal of Diabetes* 2013; 37 : S8-S11.

Inder W.J., Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2011; 45 : 830-837.

Johnsen E., Kroken R.A., abaza M., Olberg H., Jorgensen H.A., Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2008; 28, 6 : 686-690.

Milano W., D'Acunto CW, De Rosa M, Festa M, Milano L, Petrella C, Capasso A. Recent clinical aspects of hyperprolactinemia induced by antipsychotics. *Reviews on recent clinical trials* 2011; 6 : 52-63.

Papanastasiou E. Interventions for the metabolic syndrome in schizophrenia : a review. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 2012;3,5 : 141-162.

Saravane D., Feve B., Frances Y., Corruble E., Lancon C., Chanson P., Maison P., Terra J.L., et Azorin J.M. Élaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. *L'Encéphale* 2009;35 : 330-339.

The Endocrine Society, Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia , *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 : 273 — 288.