REPUBLIQUE DU BENIN

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI
------*

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE
--------*

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN MEDECINE
------**

Année : 2020

N°2257

LES MODIFICATIONS CARDIOVASCULAIRES INDUITES PAR LES PSYCHOTROPES CHEZ LES PATIENTS SUIVIS AU CNHUP DE COTONOU

THESE

Présentée et soutenue publiquement pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

Par

Sanni Sawbane Akandélèro CHITOU-SANNI
Né le 27 Février 1995 à Cotonou (République du Bénin)

JURY

Président : **Pr Frédéric LOKO**, Professeur titulaire de Biochimie clinique

Membres : **Pr Martin HOUENASSI**, Professeur titulaire de Cardiologie

MCA Magloire GANSOU, MCA de Psychiatrie

MCA Achille YEMOA, MCA de Chimie analytique et bromatologie

DIRECTEURS DE THESE

Pr Martin D. HOUENASSI

MCA Magloire G. GANSOU

CO-DIRECTEURS DE THESE

Dr Arnaud D. SONOU

Dr Elvyre KLIKPO

REPUBLIQUE DU BENIN

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

LE DOYEN

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

DOYEN : Professeur MEHINTO Delphin K.

VICE-DOYEN U.F.R Médecine : Professeur ZOUMENOU Eugène

VICE-DOYEN U.F.R Pharmacie : Maître de Conférences Agrégé YEMOA Loconon Y. Achille

VICE-DOYENNE/ECOLES : Professeur EZIN-HOUNGBE Josiane

Année : 2018-2019 (version octobre 2019)

PROFESSEURS TITULAIRES

1.	Dr HOUNGBE Fabien	Médecine Interne
2.	Dr EZIN-HOUNGBE Josiane	Psychiatrie Adulte
3.	Dr HOUINATO Dismand Stéphan	Neurologie
4.	Dr ADJIBABI Wassi	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
5.	Dr. KINDE GAZARD Dorothée Akoko	Parasitologie Mycologie
6.	Dr MEHINTO Delphin Kuassi	Chirurgie Viscérale
7.	Dr VIGNIKIN -YEHOUESSI Bernadette	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
8.	Dr GANGBO Flore	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
9.	Dr HOUNNOU-TCHABI Sidonie	Ophtalmologie
10.	Dr. LALEYE Anatole O. A	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
11.	Dr. AMOUSSOU-GUENOU Marcellin Kuassi	Biophysique, Médecine Nucléaire
12.	Dr FIOGBE Michel Armand	Chirurgie Pédiatrique
13.	Dr HOUENASSI D. Martin	Cardiologie
14.	Dr HANS-MOEVI Aristote	Orthopédie -Traumatologie
15.	Dr KPADONOU Toussaint G.	Médecine Physique – Réadaptation
16.	Dr SOUNOUVOU Ignace	Ophtalmologie
17.	Dr BIAOU Olivier	Imagerie Médicale
18.	Dr ODOULAMI-YEHOUESSI Lisette	Ophtalmologie
19.	Dr ZANNOU D. Marcel	Médecine Interne
20.	Dr ZOUMENOU Eugène	Anesthésie-Réanimation
21.	Dr DENAKPO Justin Lewis	Gynécologie Obstétrique
22.	Dr DOSSOU Francis Moïse	Chirurgie Générale

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi
Faculté des Sciences de la Santé
LE DOYEN

23. Dr ADEGBIDI Hugues Daniel Gbadébo	DermatologieVénérologie
24. Dr AFFOLABI Dissou.....	Bactériologie-Virologie
25. Dr ALAO Modjere Ola Maroufou Jules.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
26. Dr ATADOKPEDE Agbomènou Félix.....	Dermatologie- Vénérologie
27. Dr AWEDE Bonaventure Lucien Sévérin.....	Physiologie
28. Dr FIOSSI-KPADONOU Emilie	Pédopsychiatrie
29. Dr HOUNNOU d'ALMEIDA Marcelline Edith Solange....	Pédiatrie et Génétique Médicale
30. Dr MADOUGOU Soumaïla	Orthopédie et Traumatologie
31. Dr TONATO Josiane Angéline Adjoua.....	Gynécologie-Obstétrique
32. Dr ADJIEN Kodjo Constant.....	Neurologie
33. Dr OGOUYEMI-HOUNTO Aurore Bertille.....	Parasitologie
34. Dr SAGBO Gratien.....	Pédiatrie
35. Dr SEHONOU Jean.....	Hépato-Gastro-Entérologie

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi • Faculté des Sciences de la Santé • LE DOYEN

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

1.	Dr RAHIMY Mohamed Chérif Deen.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
2.	Dr ASSOUTO A. Pamphile.	Anesthésie –Réanimation
3.	Dr AVAKOUDJO François	ORL-ChirurgieCervicoFaciale

4.	Dr GANSOU Grégoire Magloire	Psychiatrie
5.	Dr GBENOU Antoine Séraphin	Chirurgie Pédiatrique
6.	Dr HOUNKPE Pierre Claver	Anesthésie-Réanimation
7.	Dr AGODOKPESSI Gildas	Pneumo-Phtisiologie
8.	Dr ALAMOU Soulé	Ophtalmologie
9.	Dr AVAKOUDJO Josué D. Georges	Urologie-Andrologie
10.	Dr AYELO Ahounmènou Paul	Médecine du Travail
11.	Dr GNONLONFOUN Dieu donné	Neurologie
12.	Dr HOUNKPATIN Benjamin Ignace Bodounrin.....	Gynécologie Obstétrique
13.	Dr LAWSON AFOUDA Sonia.....	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
14.	Dr TSHABU AGUEMON Christiane	Gynécologie Obstétrique
15.	Dr YEKPE AHOUANSOU Patricia Frida.....	Imagerie Médicale
16.	Dr ZOMALHETO Zavier Cossi	Rhumatologie
17.	Dr AGUEMON Badirou Din.....	Santé Publique
18.	Dr ALAGNIDE Hountondji Etienne	Médecine Physique et de Réadaptation
19.	Dr AZON KOUANOU Angèle	Médecine Interne
20.	Dr GBESSI Dansou Gaspard	Chirurgie Générale
21.	Dr HINSON Vikkey Antoine	Médecine du Travail
22.	Dr LALYA Francis Honorat.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
23.	Dr SISSINTO SAVI DE TOVE Yolande	Parasitologie –Mycologie
24.	Dr VIGAN Jacques	Néphrologie
25.	Dr YEMOA Loconon Y Achille.	Chimie Analytique et Bromatologie

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi • Faculté des Sciences de la Santé • LE DOYEN

MAÎTRE DE CONFERENCES

1.	Dr ALLABI Aurel Constant Eustache.....	Pharmacologie Clinique

MAITRES ASSISTANTS

1.	Dr BIO-TCHANE Imrane.....	Chirurgie Maxillo-Faciale
2.	Dr KEREKOU Célestine Annelie.	Endocrinologie
3.	Dr GANDAHO Hugues Jean-Thierry.....	Neurochirurgie
4.	Dr BAGNAN TOSSA Léhila.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
5.	Dr AGBOTON Bruno Léopold	Néphrologie
6.	Dr GANFON Habib M.Yoel.	Pharmacognosie (Matière médicale)
7.	Dr AGBODANDE Kouessi Anthelme	Médecine Interne
8.	Dr ALIHONOU Florence	Pédiatrie et Génétique Médicale
9.	Dr ALIHONOU Thierry	Neurochirurgie
10.	Dr VODOUHE Ulrich B.	ORL-ChirurgieCervicoFaciale
11.	Dr WANVOEGBE Armand.....	Médecine Interne
12.	Dr ABOUKI Chakiratou Olaïdé Adouké.....	Ophtalmologie
13.	Dr AKPADJAN Gbèmawonmèdé Fabrice.....	Dermatologie-Vénérologie
14.	Dr CHIGBLO Segla Pascal Eric.....	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
15.	Dr DEGBOE Kaï Bérénice Esthelle.....	Dermatologie-Vénérologie
16.	Dr DJOSSOU Médéssè David (Demande de mise à disponibilité)	Odontologie Pédiatrique
17.	Dr HODONOU Détondji Fred Jean-Martin.....	Urologie-Andrologie
18.	Dr LAWANI Ismail.....	Chirurgie Viscérale
19.	Dr OGOUDJOBI Ogourindé Mathieu.....	Gynécologie-Obstétrique
20.	Dr ZOHOUN GUIDIBI Lutécia Myria Ayaba.....	Pédiatrie et Génétique Médicale
21.	Dr ABOUBACAR Moufalilou	Gynécologie-Obstétrique
22.	Dr ADJADOHOUN Sonia Bignon Mahussi Gwladys	Radiologie
23.	Dr ADJAGBA D. Philippe M.....	Cardiologie

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi • Faculté des Sciences de la Santé • LE DOYEN

24.	Dr AMOSSOU L. François	Traumatologie-Orthopédie
25.	Dr ATTOLOU Sètondji	Chirurgie Générale
26.	Dr AZONBAKIN Azandégbé Simon	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
27.	Dr GNANGNON Freddy Houehanou Rodrigue	Cancérologie Chirurgicale
28.	Dr GNINKOUN Comlan Jules	Endocrinologie Métabolisme et Nutrition
29.	Dr IMOROU Yacoubou	Chirurgie Générale
30.	Dr KPOSSOU Aboudou Raïmi	Gastroentérologie et Hépathologie
31.	Dr LOKOSSOU M. Symphorose	Gynécologie-Obstétrique
32.	Dr PADONOU Abiodoun Djossè	Traumatologie-Orthopédie
33.	Dr PADONOU Sètondji Géraud Roméo	Santé Publique
34.	Dr SEIDOU Falilatou	Anatomie Pathologique
35.	Dr SONOU Djidjoho Joël A.	Cardiologie
36.	Dr TOGNIFODE M. Véronique	Gynécologie-Obstétrique
37.	Dr TOKOUDAGBA Kossi Jean-Marie Denis	Chimie Organique
38.	Dr WACHINOU Ablo Prudence	Pneumo-Phtisiologie
39.	Dr YEVI Dodji Magloire Inès	Urologie Andrologie
40.	Dr BADOU Agnès Sylvie	Ethnologie

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi Faculté des Sciences de la Santé LE DOYEN

ASSISTANTS

1.	Dr VIGNON Cyprien K. (Procédure d'appel en cours pour service abandonné)	Chirurgie Générale
2.	Dr LANKPEKO-AFFOLABI Clémence M.	Pédiatrie et Génétique Médicale
3.	Dr HOUNKPONOU Eliane K. Murielle	Cardiologie
4.	Dr YAKOUBOU YOBO Annatou	Pédiatrie et Génétique Médicale
5.	Dr BIGOT Cédric Egnonwa Parfait	Médecine Légale
6.	Dr SOSSA Jean	Urologie

7.	Dr VIGNON Koffi Rodolphe	Hépato-Gastroentérologie
8.	Dr ZOHOUN Comlan Gildas Alban	Hématologie
9.	Dr BANCOLE POGNON Sylvie Arlette Ayaba	Chirurgie Buccale
10.	Dr AKODJENOU Joseph	Anesthésie Réanimation
11.	Dr AMONLES Yves D.	Psychiatrie
12.	Dr BOGNON Gilles M	Pédiatrie
13.	Dr LAWSON Roland F (Situation non connue)	Pharmacologie
14.	Dr MIKPONHOUE Rose C	Médecine du Travail
15.	Dr PADONOU Caroline	Pédiatrie
16.	Dr ANAGONOU Lary Lucrèce	Pédopsychiatrie
17.	Dr KLIKPO Elvyre	Psychiatrie Adulte
18.	Dr ADJOBIMEY Mênonli	Santé au Travail
19.	Dr AHOUNOU Ernest Stéphane	Anesthésie-Réanimation
20.	Dr HOUESSOU ENIANLOKO Nicole Zinhoué épse TCHIAKPE	Pédiatrie
21.	Dr DANGBEMEY Djima Patrice	Gynécologie-Obstétrique
22.	Dr HOUNDETOUNGAN David Gilles	Biophysique
23.	Dr MIZEHOUN GbèdéconCarmelle	Nutrition et Diététique
24.	Dr LALEYE Christel Marie Fortunat Olatumbossum B.L	Anatomie
25.	Dr AÏGBE Nestor	Ophtalmologie
26.	Dr AZA-GNANDJI Guy-Gérard	Psychiatrie
27.	Dr DADJO Kinski Aumar	Traumatologie Orthopédie
28.	Dr Alexis Do SANTOS ZOUNON	OTO-Rhino Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale
29.	Dr GOUKODADJA Oswald	Traumatologie Orthopédie
30.	Dr ASSANHOU Assogba Gabin	Pharmacie Galénique
31.	Dr BAGLO Dédé Priscillia Tatiana	Hémétologie biologie

LE DOYEN

Université d'Abomey-Calavi • Faculté des Sciences de la Santé •

OCTOBRE 2019

EMERITES

1- Dr BASSABI Souleymane.....

2- Dr AHYI Réné A. Galbert.....

3- Dr PADONOU Nazaire.....

4- Dr HOUNKPE Célestin.....

5- Dr Do ANGO-PADONOU Florencia.....

6- Dr GNINAFON Martin.....

7- Dr ALIHONOU Eusèbe Magloire.....

OCTOBRE 2019

COLLABORATEURS

Université d'Abomey-Calavi • Faculté des Sciences de la Santé • LE DOYEN

A- COLLABORATEURS EXTERIEURS

1- Dr LECLERCQ Joëlle.....	Professeur en Pharmacognosie à la Faculté de Médecine de l'Université Catholique de Louvain
2 - Dr CREPPY Edmond.....	Professeur de Toxicologie- Université de Bordeaux 2
3 - Dr ATINDEHOU Eugène.....	Professeur de Chimie Analytique à l'Université d'Abidjan (RCI)
4 - Dr GRISLAIN Luc.....	Professeur de Galénique à l'Université Bordeaux 2

5 - Dr POUPAERT Jacques.....	Professeur de Chimie Pharmaceutique à l'UCL (Belgique)
6 - Dr EVRARD Brigitte.....	Professeur de Galénique à l'Université de Liège
7-Dr ROBERT Jean-Michel	Professeur de Chimie Thérapeutique/UFR Pharmacie Université de Nantes
8- Dr ZIME DIAWARA H. Hermine	Maître-Assistant en Sciences Pharmaceutiques : Option Pharmacie Galénique (Burkina-Faso)

B- COLLABORATEURS NATIONAUX

1 - Dr MAKOUTODE Michel	Professeur Titulaire en Santé Publique à l'Institut Régional de Santé Publique (Retraité)
2 - Dr LOKO Frédéric Simplice	Professeur Titulaire de Biochimie à l'Ecole Polytechnique de l'UAC (Retraité)
3–Dr AHISSOU Hyacinthe.....	Professeur Titulaire de Biochimie à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC (Retraité)
4–Dr GBENOU Joachim	Professeur Titulaire de Chimie Organique à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
5- Dr OUENDO Marie-Edgard Dona.....	Professeur Titulaire en Santé Publique, Epidémiologie, Nutrition
6- Dr AGUEH Victoire.....	Maître de Conférences Agrégé en Santé Publique (IRSP) (Retraité)
7–Dr JOSSE Roger Gérard	Professeur Titulairede Chimie Analytique à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
8–Dr GBAGUIDI Fernand	Professeur Titulaire de Chimie Organique à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
9–Dr WOTTO Valentin.....	Maître de Conférences de Chimie Physique à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
10- Mr ATOHOUN Guy	Professeur Titulaire de Chimie Minérale
11- Dr EZIN Eugène.....	Maître de Conférences en Informatique à l'Institut de Mathématiques et de Sciences Physiques de l'UAC
12 – Dr OGOUYANDJOU Simplice.....	Maître de Conférences en Mathématiques

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi
LE DOYEN
Faculté des Sciences de la Santé

13 - Dr KPOVIESSI Salomé	Maître de Conférences en Chimie et Applications à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
14- Dr DJEIGO Gaudens	Professeur Titulaire en Ecologie/Botanique
15- Mr AGBANI Benoît	Maître Assistant de Physique à la Faculté des Sciences et Techniques de l'UAC
16- Dr MEDEGAN FAGLA Sèdami Romarique.....	Maître-Assistant en Chimie Organique.

OCTOBRE 2019

C- ENSEIGNANTS ASSOCIES

1 - Mr JADIN Olivier	Kinésithérapie
2 - Mr YEHOUESSI Jacques	Soins infirmiers
3 - Mme QUENUM Marie	Soins infirmiers
4 - Mr AFANUH Matthew.....	Anglais
5- Dr HENADOU Martin	Législation Pharmaceutique
6 - Dr AHLONSOU Prosper	Législation Pharmaceutique
7 - Mr [illegible]NANI Yves.....	Techniques de kinésithérapie passive
8 - Mr ASSOGBA Franck.....	Techniques de kinésithérapie active
9 - Mr GNIMASSOU Karol.....	Techniques de kinésithérapie respiratoire
10- Mme DJIVOH Yolande.....	Périnéologie
11- Mr AHO Audrey	Electrothérapie
12 - Dr HOUNGBEDJI Germain	Analyse du mouvement, Biomatériaux et Thérapie Manuelle Orthopédique
13 - Mr SOGBOSSI Emmanuel.....	Anatomie palpatoire

Université d'Abomey-Calavi
LE DOYEN
Faculté des Sciences de la Santé

14 - Mme ZOUNON Diane.....	Analyse du mouvement
15 - Mr OLOUKA Jean.....	Techniques de kinésithérapie en neurologie adulte
16 - Mme BABI Josiane.....	Techniques de kinésithérapie en neurologie-pédiatrie
17 - Mr ACAKPO Alfred.....	Nutrition
18- Mr KADI Christophe.....	Anglais
20 - Mr DJOSSOU A. K. Alfred.....	Anglais
21 - Mr SOUMANOU Mohamed.....	Technologiealimentaire
22 - Mr ABOU Adam.....	Technologie alimentaire
23 - Mme CAPO-CHICHI Callinice.....	Biologie moléculaire
24 - Mr SANNI Ambaliou.....	Biologie moléculaire
25 - Dr ALASSANI Adébayo.....	Médecine interne/Nutrition
26 - Mr MIKODE Denis.....	Nutrition
27 - Mme LOKOSSOU Céline.....	Nutrition
28 - Mme HOUNGBO Hermance.....	Nutrition
29 - Mr ADOMAHOU David.....	Nutrition
30 -Mme DOSSOU-SINTONDJI Reine.....	Nutrition
31- Dr SOSSA Charles.....	Nutrition
32 - Mr HESSOU Joseph.....	Nutrition
33 - Mme MELOME Marie Constance	Communication
34 - Mme COSSI Reine.....	Méthodologie
35 – Dr MOROU Karim	Nutrition
36– Dr AZANDJEME Colette	Nutrition
37-MmeNapporn Clarisse.....	Psychologie Sociale, (Maître-assistant à la FLASH)

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi
LE DOYEN
Faculté des Sciences de la Santé

38 - Mr AÏHOU Mamère.....	Finances Publiques
39 -Mr AMOUSSOU YEYE Denis	Psychologie générale, Psychologie du couple
40- Dr BODEA Gilbert	Méthodologie de la recherche, Sociologie de la famille
41 - Mr ZANNOU Jules.....	Droit Administratif et Constitutionnel
42 - Mr KEKE Jean-Claude.....	Economie
43 - Mr AVOCE Viagamou.....	Economie
44- Mr EKPINSE Emile.....	Rédaction administrative
45 - Mme SAGBOHAN Mireille.....	Economie Familiale, Economie Sociale
46- Mr HOUEDJISSIN Benoit.....	Déviance et délinquance juvénile
47 - Mme AKINHOLA Valérie.....	Méthodologie d'intervention, intervention sociale d'aide à la personne
48 - Mme IDOSSOU Valérie.....	Introduction à la politique sociale, politique de protection des personnes âgées, cadre théorique, service social de groupe
49- Mr ADJAÏ Olivier.....	Politique de protection sociale de l'enfant
50 - Mr TONI Mathias.....	Politique de la jeunesse, Politique de protection sociale des personnes handicapées
51- Mr COMAHOUE Franck	Politique de protection sociale de l'enfant, TD devoir médico-social (Méthodologie d'intervention)
52- Mme SESSOU Fidélia	TD Devoir social (Méthodologie d'intervention)
53- Mme de SOUZA Pélagie.....	Socio-Anthropologie Générale
54 - Mr SOSSOU Janvier	Technique d'animation
55 - Mr HOUNTONDJI Albert	Droit du travail
56 - Mr HOUNTONDJI Jules	Service social communautaire
57- Mr ALADATIN Prévert	Droit Pénal Général, Procédure Pénal
58 - Dr IBIKUNLE Charles	Introduction au Droit, Droit civil
59 - Mme TCHIBOZO Pauline	Intervention d'aide à la personne

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey-Calavi • Faculté des Sciences de la Santé •
LE DOYEN

60- Mr ATODJINOU Candide	Statistique
61- Mr AKOCHAYE Nicolas	Démographie
62 - Dr VISSOH Séraphin.....	Méthodologie de la Recherche
63 – Mr GBEHINTO Bruno	Gestion de projet
64- Mme DARBOUX Marie Antoinette Brigitte.	Littérature Anglaise et Américaine

Université d'Abomey Calavi * Faculté des Sciences de la Santé * LE DOYEN

OCTOBRE 2019

Université d'Abomey Calavi * Faculté des Sciences de la Santé * LE DOYEN

Professeur Delphin K. MEHINTO

Dédicace

A Allah le créateur, le tout miséricordieux, le très miséricordieux, le parfaitement savant.

A Toi appartient toute la louange. Merci de m'avoir guidé tout au long de cette formation. Nul ne peut retenir ce que Tu as accordé et nul ne peut accorder ce que Tu as retenu. Augmente ma foi et ma connaissance et fais en sorte que cette science médicale que j'acquiers puisse profiter à toute l'humanité.

Amine !

De tout cœur, je dédie ce travail…

A mon père, Loukman Ayinla CHITOU-SANNI, In Memoriam

Cher père, aucune dédicace ne saurait exprimer mon amour éternel, ma reconnaissance et mon respect pour les sacrifices que tu as consentis pour mon instruction.

Tu m'as inculqué dès mes premiers pas dans la vie que le travail bien fait et l'excellence en toute entreprise sont les seules armes de la réussite. Je me souviens encore de tes encouragements quand je ratais quelques fois la meilleure moyenne au primaire et au collège et de cette citation que tu me rappelais souvent : << Aux âmes bien nées, la valeur n'attend point le nombre des années >>.

J'aurais énormément souhaité ta présence parmi nous afin de voir l'exaucement de tes vœux tant formulés. Mais le destin étant plus fort que nous, tu es parti quelques mois avant la fin. J'espère pouvoir concrétiser les espoirs fondés en moi et puisque la mort n'arrête pas l'amour, je te promets de poursuivre la bataille afin d'honorer dignement ta mémoire. Qu'Allah, le tout miséricordieux puisse t'accueillir en son vaste paradis.

A ma mère, Ganiatou LAMIDI CHITOU

Je ne sais pas si je trouverai les mots pour te décrire. Ta force, ton courage et ta persévérance malgré les coups durs de la vie forcent l'admiration. Tu es à la fois mon père et ma mère désormais et j'ai toujours trouvé en toi l'appui, l'amour, la compréhension et la motivation nécessaire. Tu t'es toujours battue avec abnégation, persévérance et optimisme pour la réussite de tes enfants et tu nous as toujours enseigné l'amour du travail bien fait et du devoir accompli. Tes incessantes prières continueront de porter leurs fruits pour ma réussite et ma carrière. Que ce travail soit le début de mes récompenses envers toi et daigne Allah t'accorder la longévité pour jouir pleinement du fruit de tes efforts.

A mes frères et sœurs Habib, Nambyll, Nanwar et Kawsar CHITOU-SANNI.

J'espère que vous trouverez en ce modeste travail un exemple de la volonté de notre père dont le désir le plus ardent était de nous voir réussir dans l'excellence. Que Dieu le miséricordieux vous bénisse et nous garde dans la paix et dans l'amour. Je resterai toujours disponible pour vous.

A toutes les personnes qui m'ont aimé et tendu la main tout au long de cette formation.

Remerciements

Au terme de ce travail, nous souhaitons adresser nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué à sa réalisation et ont permis par leur soutien et leurs conseils, de le mener à bien.

A tous les patients ayant participé à cette étude, nous vous souhaitons une meilleure santé.

Au Dr Bernice ADEOSSI, pour votre accueil et votre encadrement durant notre séjour dans votre service. Merci pour toutes ces fois où vous nous avez accordé votre soutien avant même qu'il ne soit demandé.

Profonde gratitude.

Au Dr Corine HOUEHANOU, vous avez été d'une grande contribution pour la réussite de ce travail. Que l'éternel vous le rende au centuple.

Profonde gratitude.

A tout le personnel du Centre National Hospitalier et Universitaire de Psychiatrie de Cotonou pour votre accueil, votre collaboration et votre soutien. Nous avons appris énormément à vos côtés.

Aux Dr Abdel Hamid et Moudjib CHITOU-SANNI

Pour votre soutien et vos conseils tout au long de cette formation.

Au Dr Faessol CHITOU-SANNY, pour ton soutien indéfectible. Que Dieu te bénisse davantage cher frère.

A tous mes condisciples de la 41ème promotion de la FSS de Cotonou, en particulier à **Déo-gratias, Fawaz, Béniel, Waaris, Moustanir, Colombe, Lionel, Patrick, Spéro et la "TEAM FOUKO" d'internat**, pour ces moments de travail, de partages, de rires, d'humour et d'aménités toutes ces années. De belles amitiés sont nées et j'espère qu'elles continueront encore longtemps. Brillante carrière à tous !

A l'équipe du Laboratoire d'Epidémiologie des Maladies Chroniques et Neurologiques (LEMACEN).

Enfin, nous remercions **tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail et que nous n'avons pas pu citer nommément**.

Hommages à nos Maîtres

A tous nos Maîtres de la Faculté des Sciences de la Santé (FSS).

Merci pour la qualité de vos enseignements respectifs.

Hommages respectueux.

A notre maître et directeur de thèse,

Professeur Martin Dèdonougbo HOUENASSI.

Cher maître, immense est l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail. Dès nos premiers cours de cardiologie à la faculté, nous avons été séduit par votre pédagogie et votre rigueur scientifique. Notre estime en votre personne est ineffable. Nous vous remercions d'avoir supervisé ce travail dont vous avez grandement contribué à la qualité.

Profonde déférence.

A notre maître et directeur de thèse,

Maître de Conférence Agrégé Grégoire Magloire GANSOU.

Cher maître, vous nous faites un honneur inestimable en acceptant de diriger ce travail. Votre gentillesse, votre humilité ainsi que votre sollicitude à l'égard des étudiants, nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Grande est notre satisfaction d'avoir puisé à la source de votre sagesse et de votre érudition.

Profonde déférence.

A notre maître et co-directeur de thèse,

Dr Arnaud Djidjoho Joël SONOU. Ce fut un réel plaisir d'avoir fait ce travail avec vous. Tel un maître, vous nous avez orienté et avez été présent depuis le début de ce travail. Votre rigueur scientifique et votre amour du travail bien fait nous ont tant marqué. Nous espérons que vous puissiez trouver en cette œuvre une fierté. Merci pour la confiance accordée.

Déférente gratitude.

A notre maître et co-directrice de thèse,

Dr Elvyre KLIKPO. Nous vous remercions d'avoir accepté d'encadrer ce travail. Votre implication, vos conseils et votre disponibilité ont été d'une grande contribution à sa réussite. Soyez rassurée de notre profond respect et de notre plus grande considération.

Déférente gratitude.

A notre Président de jury

Cher Maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos occupations multiples. Nous sommes persuadé que vos conseils et recommandations serviront à améliorer la qualité de ce travail.

Nous vous prions d'agréer, nos sincères hommages.

Aux honorables membres de notre jury

Nous sommes honoré que vous ayez accepté de consacrer de votre précieux temps pour apprécier et contribuer à l'amélioration de la qualité de ce travail.

Nos sincères reconnaissances.

Par délibération, la faculté des sciences de la santé de Cotonou a arrêté que les opinions émises dans cette thèse n'engagent que leur auteur.

Sommaire

Dédicace xv

Remerciements xix

Hommages à nos Maîtres xxii

Sommaire xxvi

Liste des sigles et acronymes xxviii

Liste des tableaux xxxi

Liste des figures xxxvi

Introduction 1

1. Généralités 3
2. Cadre, matériels et méthodes d'étude 50
3. Résultats 66
4. Discussion 110

Conclusion 125

Suggestions 127

Références 132

Annexes ..... A

Liste des sigles et acronymes

5-HT	Sérotonine
ALAT	Alanine Amino Transférase
ASAT	Aspartate Amino Transférase
ASR	Anomalie spécifique de la repolarisation
CHHUP	Centre National Hospitalier et Universitaire de Psychiatrie
CNHU-HKM	Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou MAGA
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
CPK	Créatine PhosphoKinase
D2	Récepteur dopaminergique de type 2
DSM5	Manuel Statistique et Diagnostique des Troubles Mentaux 5ème édition
ECG	Electrocardiogramme
PAS	Pression Artérielle Systolique
PAD	Pression Artérielle Diastolique
HTO	Hypertension artérielle Orthostatique
HO	Hypotension artérielle Orthostatique
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineuse
IMAO	Inhibiteur de la Mono Amine Oxydase
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRSN	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
DCI	Dénomination Commune Internationale
Msec	Milli secondes
mg	Milligramme
mV	Millivolt
mmHg	Millimètre de mercure
cm	Centimètre

p-value	Significativité du test statistique
QTc	QT corrigé
RR	Risque Relatif
S2	2ème semaine de suivi
S6	6ème semaine de suivi
S10	10ème semaine de suivi
TdP	Torsade de pointe
TOC	Troubles Obsessionnels Compulsifs

Liste des tableaux

Tableau I : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action immédiate de première génération 19

Tableau II: Principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action immédiate de première génération (Suite) 20

Tableau III : Principales caractéristiques des neuroleptiques à action prolongée 21

Tableau IV : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques de seconde génération 22

Tableau V : Médicaments antipsychotiques typiques associés à une mort cardiaque subite..... 47

Tableau VI : Médicaments antipsychotiques atypiques associés à une mort cardiaque subite 48

Tableau VII : Classes d'IMC selon l'OMS 60

Tableau VIII : Présentation des patients mis sous psychotropes en fonction de la situation matrimoniale, de la confession religieuse et de la profession (CNHUP de Cotonou, 2019). 70

Tableau IX : Répartition des patients mis sous psychotropes suivant les classes d'IMC et le tour de taille à l'état initial (CNHUP de Cotonou, 2019)..... 72

Tableau X : Classification des pressions artérielles initiales des patients mis sous psychotrope (CNHUP de Cotonou, 2019). 72

Tableau XI : Recensement des indications de traitement chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019) 74

Tableau XII : Nombre de psychotropes utilisés chez les patients suivis (CNHUP de Cotonou, 2019) 76

Tableau XIII : Autres classes de psychotropes utilisées : benzodiazépines, anxiolytiques et hypnotiques (CNHUP de Cotonou, 2019) 77

Tableau XIV : Autres thérapeutiques utilisées (CNHUP de Cotonou, 2019) 78

Tableau XV : Répartition des anomalies cardiovasculaires selon le délai de suivi (CNHUP de Cotonou, 2019) 79

Tableau XVI : Répartition des cas incidents d'anomalies cardiovasculaires en fonction du délai de survenu (CNHUP de Cotonou, 2019) 80

Tableau XVII : Relation entre la survenue de la PAE et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)..... 83

Tableau XVIII : Relation entre la survenue de la PAE et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)..... 84

Tableau XIX : Relation entre la survenue de la PAE et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)..... 85

Tableau XX : Relation entre la survenue de la PAE et les classes de psychotropes utilisées (CNHUP de Cotonou, 2019)..... 86

Tableau XXI : Relation entre la survenue de la tachycardie et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)..... 87

Tableau XXII : Relation entre la survenue de la tachycardie et les facteurs comportementaux chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)..... 88

Tableau XXIII : Relation entre la survenue de la tachycardie et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019) 89

Tableau XXIV : Relation entre la survenue de la tachycardie et les classes de psychotropes utilisées (CNHUP de Cotonou, 2019)..... 90

Tableau XXV : Relation entre la survenue de l'HTO et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)..... 91

Tableau XXVI : Relation entre la survenue de l'HTO et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019) 92

Tableau XXVII : Relation entre la survenue de l'HTO et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019) 93

Tableau XXVIII : Relation entre la survenue de l'HTO et les classes de psychotropes utilisées (CNHUP de Cotonou, 2019) 94

Tableau XXIX : Relation entre la survenue de l'HO et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019) 95

Tableau XXX : Association entre la survenue de l'HO et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019) 96

Tableau XXXI : Relation entre la survenue de l'HO et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019) 97

Tableau XXXII : Relation entre la survenue de l'HO et les classes de psychotropes utilisées (CNHUP de Cotonou, 2019) 98

Tableau XXXIII : Relation entre la survenue du QTc allongé et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019) 99

Tableau XXXIV : Relation entre la survenue de l'allongement du QTc et les facteurs comportementaux chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019) 100

Tableau XXXV : Relation entre la survenue du QTc allongé et les données anthropométriques chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019) 101

Tableau XXXVI : Relation entre la survenue du QTc allongé et les classes de psychotropes utilisées (CNHUP de Cotonou, 2019)..... 102

Tableau XXXVII : Relation entre la survenue d'ASR et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)..... 103

Tableau XXXVIII : Relation entre la survenue d'ASR et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)..... 104

Tableau XXXIX : Relation entre la survenue d'ASR et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019) 105

Tableau XL : Relation entre la survenue d'ASR et les classes de psychotropes utilisées (CNHUP de Cotonou, 2019)..... 106

Tableau XLI : Répartition de l'IMC par classes et suivant le sexe chez les patients mis sous psychotropes initialement et à 2 semaines de traitement (CNHUP de Cotonou, 2019)..... 107

Tableau XLII : Répartition de l'IMC par classes et suivant le sexe chez les patients mis sous psychotropes à 6 et 10 semaines de traitement (CNHUP de Cotonou, 2019)..... 107

Tableau XLIII : Répartition de l'IMC à 2 semaines de traitement par classes et suivant le mode de suivi des patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)..... 108

Tableau XLIV : Evaluation du degré d'allongement de l'intervalle QTc chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019). 109

Liste des figures

Figure 1: Classification des neuroleptiques selon les effets cliniques 8
Figure 2 : Structure chimique des neuroleptiques 10
Figure 3 : Synthèse, devenir des neurotransmetteurs et action des antidépresseurs 24
Figure 4 : Système de conduction électrique cardiaque 31
Figure 5 : Potentiel d'action cardiaque 34
Figure 6 : Innervation cardiaque 38
Figure 7 : Régulation de la fréquence cardiaque par le système nerveux autonome 38
Figure 8 : Les différents segments à l'électrocardiogramme 40
Figure 9 : Organigramme du CNHUP de Cotonou 55
Figure 10 : Diagramme de flux 68
Figure 11 : Répartition des patients mis sous psychotropes en fonction de la tranche d'âge (CNHUP de Cotonou, 2019). 69
Figure 12 : Nombre de psychotropes utilisés chez les patients suivis (CNHUP de Cotonou, 2019) 74
Figure 13 : Incidences cumulées des anomalies cardiovasculaires observées chez les patients sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019) 81
Figure 14 : Taux d'incidences des anomalies cardiovasculaires observées chez les patients sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019) 82

Introduction

INTRODUCTION

Les médicaments psychotropes sont très utilisés en pratique courante dans le monde. L'étude ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental disorders) retrouvait une prévalence annuelle d'utilisation des psychotropes de 21,4 % en population générale en France, 15,5 % en Espagne et 13,7 % en Italie [1].

Au Bénin, ces données d'utilisation en population générale ne sont pas disponibles. Sur les 551 nouveaux patients enregistrés en 2013 dans le service de psychiatrie du CNHU-HKM de Cotonou, 48,1% avaient une prescription d'antipsychotiques soit en mono ou en bithérapie [2].

Cependant, comme de nombreux médicaments, leur utilisation n'est pas sans risques pour le patient. La prescription de médicaments psychotropes expose le patient à des modifications cardiovasculaires dont certaines sont délétères.

La préexistence de certains facteurs de risque favorise ces modifications, exposant le patient à des risques importants d'arythmies cardiaques et de mort subite [3,4].

Les modifications cardiovasculaires peuvent se manifester par des signes cliniques (tachycardie, hypertension artérielle, hypotension orthostatique) et des modifications à l'électrocardiogramme (ECG).

Les principales modifications électrocardiographiques décrites lors de l'utilisation de médicaments psychotropes sont essentiellement l'allongement de l'intervalle QT et de l'intervalle PQ, des modifications non spécifiques de l'intervalle ST ainsi que des aplatissements ou des inversions de l'onde T [4].

Le QT long acquis sous traitement est l'anomalie électrique la plus rencontrée. Dans une étude multicentrique transversale réalisée dans 35 services de psychiatrie italiens en 2015, la prévalence de l'allongement de l'intervalle QT calculé (QTc) variait de 14,7% chez les hommes à 18,6% chez les femmes pour le seuil de 450

ms et de 1,3% chez les hommes et 1,0% chez les femmes pour le seuil de 500 Msec, sur des ECG réalisés chez des patients sous traitements antipsychotiques [5].

De même, une étude menée par Njanjo Yingoua et al dans le service de psychiatrie du CNHU-HKM de Cotonou en 2018, retrouvait un QTc long chez 26,7 % des patients traités par psychotropes. La longueur de l'intervalle QT avant la mise sous traitement n'avait cependant pas été étudiée [6].

Toutes ces observations suscitent en nous quelques interrogations :

- quelles sont les modifications cardiovasculaires possibles chez les patients traités par psychotropes ?
- quels sont les facteurs liés à la survenue de ces modifications ?

Nous avons choisi de mener une étude au CNHUP de Cotonou pour répondre à ces interrogations.

Les objectifs visés sont les suivants :

❖ **Objectif général**

Etudier les modifications cardiovasculaires survenant chez les patients admis au CNHUP de Cotonou après leur mise sous psychotropes.

❖ **Objectifs spécifiques**

- Décrire les thérapeutiques utilisées.
- Calculer l'incidence des modifications cardiovasculaires après l'initiation du traitement par psychotropes.
- Déterminer les facteurs associés à la survenue de ces modifications.

1. Généralités

1.1 Définition des concepts

1.1.1. Médicament

Selon l'OMS, un médicament est toute substance ou composition présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'être humain ou l'animal ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical, restaurer ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

1.1.2. Psychotropes

Selon Jean Delay en 1957, « On appelle psychotrope, une substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, qui a un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui est susceptible de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de cette modification ».

Les médicaments psychotropes sont des substances qui agissent sur le psychisme et qui sont capables de modifier l'activité mentale ou le comportement.

Ces médicaments sont classés parmi les substances vénéneuses.

1.1.3. Substances vénéneuses

Ce sont des substances qui renferment des principes actifs dangereux pour l'organisme. En dehors des psychotropes, dans cette catégorie, nous avons :

- Les substances stupéfiantes ;
- Les substances inscrites sur les listes I et II des médicaments.

1.1.4. Modifications cardiovasculaires

Une modification est un changement qui s'observe par rapport à une situation de départ.

Le terme cardiovasculaire signifie que cela concerne le cœur et les vaisseaux.

Les modifications cardiovasculaires désignent donc des changements observés sur le fonctionnement du cœur et des vaisseaux par rapport à un état initial.

1.1.5. Anomalie cardiovasculaire

Une anomalie indique tout ce qui s'éloigne d'une norme établie.

L'anomalie cardiovasculaire désigne donc toute déviation par rapport aux normes de constantes établies pour le cœur et les vaisseaux.

1.1.6. Incidence

L'incidence représente le nombre de nouveaux cas d'une maladie, pendant une période donnée et pour une population déterminée.

1.2 Revue de la littérature

1.2.1. Pharmacologie des psychotropes

On distingue cinq grandes classes de médicaments psychotropes :

- les antidépresseurs ;
- les tranquillisants ou anxiolytiques ;
- les somnifères ou hypnotiques ;
- les neuroleptiques ;
- les régulateurs de l'humeur ou normothymiques.

Il existe une autre classification dans laquelle les psychotropes sont regroupés en trois classes : les neuroleptiques, les anxiolytiques et les hypnotiques en psychotropes à effet dépresseur, les normothymiques dans les substances à effet régulateur et les antidépresseurs dans les psychotropes à effet stimulant [7,8].

1.2.1.1 Les neuroleptiques [9]

Les neuroleptiques sont des médicaments ayant essentiellement des effets sur le système dopaminergique. Ce dernier joue un rôle dans la régulation de la vie émotionnelle, le contrôle de la motivation, la modulation de la perception, ainsi que dans l'organisation des comportements adaptatifs.

La première molécule de cette classe est la Chlorpromazine (LARGACTIL®), découverte en France (1952). Les premiers neuroleptiques ont révolutionné la prise en charge des patients psychotiques. Cependant, les effets secondaires, observés avec ces traitements étaient fréquents et gênants, compromettant de ce fait l'observance thérapeutique.

Il a donc été nécessaire de développer dans les années 1990 de nouveaux médicaments alliant une efficacité notable sur les symptômes psychotiques à une meilleure tolérance, en particulier neurologique.

Étant donné que les effets neurologiques faisaient partie de la définition du terme neuroleptique, on considère ces produits comme des neuroleptiques atypiques.

Il est donc désormais classique de distinguer deux grandes générations :

- les neuroleptiques typiques, appelés de première génération ;
- les neuroleptiques atypiques, appelés de deuxième génération.

Il existe plusieurs classes de neuroleptiques basés sur 02 critères principaux : les effets cliniques et la structure chimique.

1.2.1.1.1 Classification des neuroleptiques

- **Classifications selon les effets cliniques**

Elle n'est valable que pour les neuroleptiques de première génération. Il en existe plusieurs mais la plus courante est celle de Deniker et Ginestet. Cette classification distingue quatre catégories de neuroleptiques, qu'elle place sur un axe allant du pôle sédatif au pôle désinhibiteur :

- les sédatifs, ayant des effets végétatifs importants ;
- les moyens, ayant des effets thérapeutiques et indésirables modérés ;
- les polyvalents, qui exercent à la fois une action sédative, une action réductrice sur les hallucinations et le délire, ainsi qu'une action désinhibitrice « stimulante » dans les syndromes déficitaires ;
- les désinhibiteurs, qui associent, pour certains, des effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques (Figure 1).

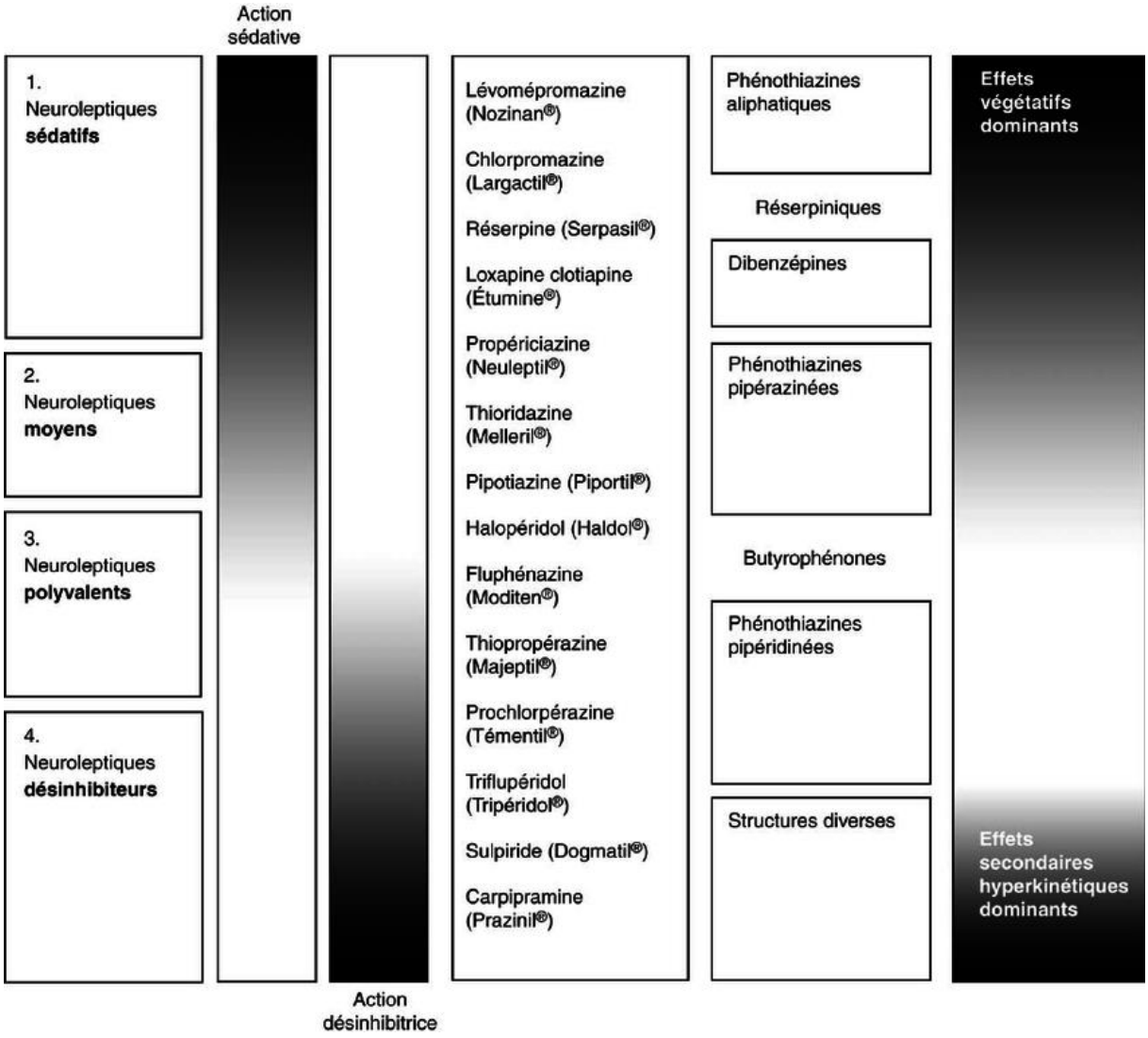


Figure 1: Classification des neuroleptiques selon les effets cliniques [8]

- **Classification selon la structure chimique**

La structure chimique des molécules permet, quant à elle, de distinguer plusieurs classes de neuroleptiques. Ces médicaments ont tous une structure complexe, associant plusieurs cycles à des chaînes de différentes natures.

- **Neuroleptiques de première génération**

Il existe cinq classes de neuroleptiques de première génération [10] :

- les phénothiazines (différentes structures tricycliques ont été obtenues par modification de la chaîne latérale) ;
- les thioxanthènes, qui résultent de modifications apportées au noyau des phénothiazines ;
- les butyrophénones ;
- les benzamides ;
- les dibenzoxazépines.

- **Les neuroleptiques de seconde génération**

Ils appartiennent aux classes principales suivantes :

- celle des dibenzodiazépines et dérivés ;
- celle des benzisoxazoles ;
- celle des imidazolidinones.

- **Les neuroleptiques à action prolongée**

Ils sont composés de deux groupes : d'une part, des substances qui peuvent être administrées à de grands intervalles de temps du fait de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et d'autre part, des substances qui sont administrées sous la forme d'une prodrogue qui va libérer progressivement la molécule active après l'injection. Nous pouvons citer comme exemple : fluphénazine décanoate ou Modécate® ; pipotiazine palmitique ou Piportil L4®; halopéridol décanoate ou Haldol Décanoas®).

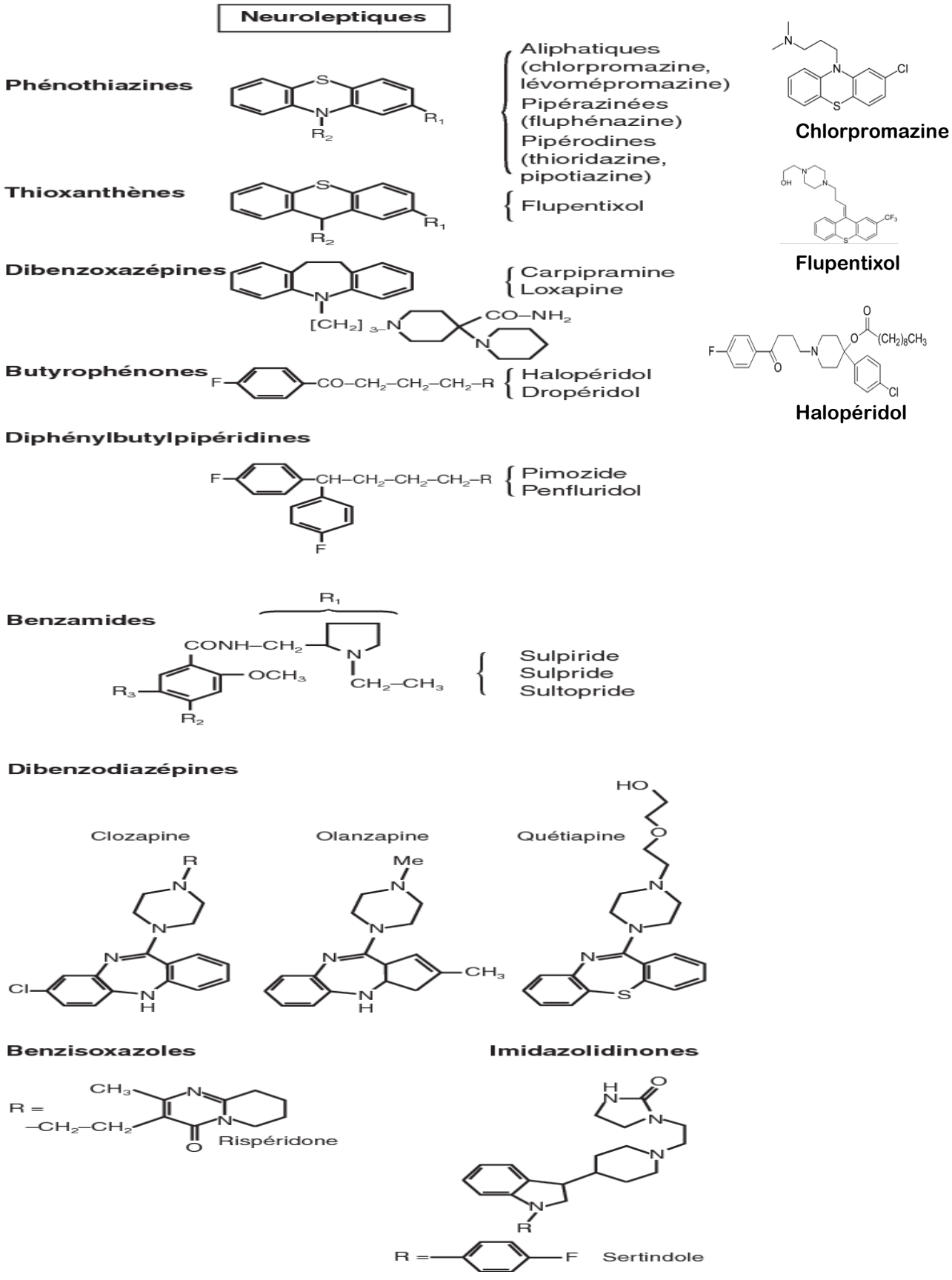


Figure 2 : Structure chimique des neuroleptiques [8]

1.2.1.1.2 Indications thérapeutiques des neuroleptiques

- **Les indications psychiatriques**

  Elles sont nombreuses, mais bien définies :

  - psychoses et états psychotiques aigus avec agitation psychomotrice ;
  - épisodes maniaques dans les troubles bipolaires ;
  - syndromes confusionnels aigus (post-comitial, post-traumatique, toxique, état de manque, délirium tremens) ;
  - accidents gravido-puerpéraux (psychose puerpérale) ;
  - troubles psychotiques brefs, troubles schizophréniformes ;
  - paroxysmes anxieux des états de dépersonnalisation ;
  - psychoses chroniques : les neuroleptiques sont le traitement de fond des troubles schizophréniques sous toutes leurs formes (hébéphréniques, catatoniques, délirantes, paranoïdes…).
  - troubles délirants.

- **Les indications somatiques**

  - les maladies psychosomatiques ;
  - cure de sommeil, cure de désintoxication : l'utilisation de neuroleptiques est justifiée pour calmer l'agitation des manifestations de sevrage, par exemple aux opiacées ;
  - les états hyperalgiques ;
  - comme antiémétiques ;
  - pour réaliser des hypothermies contrôlées ;
  - comme spasmolytiques dans les coliques de plomb.

1.2.1.1.3 Pharmacodynamie des neuroleptiques

Une action antagoniste des récepteurs dopaminergiques de type 2 (D2) est commune à tous les neuroleptiques.

À côté de l'effet sur les récepteurs de type D2, crédité à la fois des propriétés thérapeutiques et de certains effets indésirables, chaque neuroleptique possède un profil d'action spécifique sur certains autres récepteurs cérébraux qui détermine le profil des autres effets indésirables.

Les récepteurs dopaminergiques font partie des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Il existe cinq types de récepteurs dopaminergiques (D1 à D5) qu'on peut regrouper en deux familles : celle des D1 (comprenant les récepteurs D1 et les récepteurs D5), qui sont couplés positivement à l'adénylate-cyclase et qui aboutissent à la production d'adénosine monophosphate (AMP) cyclique, et celle des D2 (comprenant les récepteurs D2, D3 et D4), qui sont couplés négativement à l'adénylate-cyclase et qui diminuent la production d'AMP cyclique. Chaque type de récepteur à la dopamine a une répartition spécifique dans le cerveau.

L'affinité des neuroleptiques pour les récepteurs D2 postsynaptiques serait directement corrélée à leur activité antipsychotique.

1.2.1.1.4 Profil des effets indésirables des neuroleptiques

Les effets indésirables sont aussi variés que les différentes cibles des molécules neuroleptiques. Nous allons détailler ces effets en fonction des cibles pharmacologiques.

- **L'antagonisme D2**

Cette propriété d'antagonisme dopaminergique D2 des neuroleptiques est à l'origine des effets cliniques recherchés mais aussi d'effets non recherchés en fonction de la zone cérébrale touchée.

Concernant la voie dopaminergique nigro-striée, la diminution du taux de dopamine entraine l'apparition d'effets neurologiques extrapyramidaux. L'administration de neuroleptiques peut provoquer un syndrome qualifié de pseudo parkinsonien.

Nous pouvons observer une triade de symptômes :

- l'akinésie se traduisant par une lenteur dans l'initiation d'un mouvement ou la bradykinésie qui correspond à une lenteur dans l'exécution des mouvements ;
- les tremblements de repos ;
- l'hypertonie ou rigidité musculaire.

L'association de médicaments correcteurs du syndrome extrapyramidal au traitement permet de réduire cet effet.

- **Affinité des neuroleptiques pour les autres types de récepteurs et effets indésirables**

L'affinité des neuroleptiques pour les autres types de récepteurs définit le profil d'effets secondaires.

➢ **Effet sur les récepteurs α1-adrénergiques**

Les neuroleptiques provoquent un antagonisme des récepteurs α1 adrénergiques entrainant plusieurs effets indésirables. Cela peut provoquer une sédation. Une hypotension artérielle orthostatique peut apparaître et nécessitera une surveillance rapprochée en début de traitement. Elle se manifeste par des vertiges et des malaises dus à des changements de position. Cette hypotension va entraîner une tachycardie réflexe. Des effets indésirables sexuels tels que des troubles de l'érection et de l'éjaculation sont aussi à prendre en compte lorsqu'il y a une inhibition de l'action adrénergique [10].

- **Effets sur les récepteurs à l'acétylcholine**

Ils s'exercent sur les récepteurs muscariniques M1 et sont de natures inhibitrices. Ils concernent à la fois les récepteurs périphériques et centraux. Pour les récepteurs périphériques, il y a production d'effets atropiniques tels qu'une sécheresse buccale, une constipation, voire des troubles digestifs graves tels qu'une colite ischémique nécrosante [11], des troubles de l'accommodation, une rétention urinaire et une tachycardie. Pour ce qui est des récepteurs centraux, on note des troubles de l'attention (à l'origine d'une amnésie antérograde), voire une sédation, une mydriase.

Cependant, le potentiel atropinique des neuroleptiques peut être profitable afin de diminuer les symptômes neurologiques extrapyramidaux qu'ils provoquent [10]. En effet, dans les conditions physiologiques, les récepteurs dopaminergiques D2 présents sur les neurones cholinergiques régulent la libération d'acétylcholine. En présence d'un neuroleptique, on observe une augmentation de la transmission d'acétylcholine. L'addition des effets anti-dopaminergiques et de l'augmentation de l'acétylcholine est à l'origine d'un plus grand risque de syndrome extrapyramidal. La propriété anticholinergique permet alors de contrebalancer ces effets neurologiques. En effet, les neuroleptiques ayant les propriétés atropiniques les plus faibles sont les plus responsables de symptômes extrapyramidaux. Tandis que ceux avec les propriétés atropiniques les plus fortes entraineront moins ces symptômes.

- **Effets sur les récepteurs à l'histamine**

L'action antagoniste sur les récepteurs histaminiques H1 peut entraîner une augmentation de l'appétit, à l'origine d'une prise de poids ou encore d'une baisse de la vigilance. Cette dernière est parfois recherchée en tant que telle, en

particulier lors des épisodes psychotiques aigus qui se caractérisent fréquemment par la présence d'une agitation.

- **L'allongement de l'intervalle QT**

Dans la suite des troubles cardio-vasculaires dus à l'antagonisme α1, la plupart des neuroleptiques sont à l'origine du syndrome du QT long acquis médicamenteux et notamment les phénothiazines avec la chlorpromazine. Ceci découle de l'importance des canaux potassiques dans la repolarisation du potentiel d'action cardiaque. En effet, le flux extracellulaire de potassium est régulé par 2 courants : rapide et lent. Le blocage de l'un ou l'autre des canaux peut prolonger la repolarisation et allonger l'intervalle QT. Le courant rapide (canal potassique I Kr) est régulé par le gène lié à l'éther-a-go-go (hERG : human Ether-à-go-go-Related Gene) dont le blocage par les neuroleptiques entraine un allongement du temps de repolarisation du ventricule et donc de l'intervalle QT [10].

Cet allongement du QT, comporte un risque accru d'arythmies cardiaques potentiellement mortelles. L'implication de l'I (Kr) dans les arythmies cardiaques et dans les actions anti-arythmiques / pro-arythmiques des médicaments a suscité des intérêts de recherche intensifs dans sa relation structure-fonction [12].

- **Le syndrome malin des neuroleptiques**

Le syndrome malin des neuroleptiques se révèle être la complication du traitement pharmacologique la plus grave. Il a été décrit pour la première fois en 1960 par le psychiatre français Delay lors d'un traitement par de l'halopéridol [10,13]. Ce syndrome reste néanmoins rare avec une incidence de 0,07 à 0,15% chez les patients traités [14]. Il se retrouve mortel dans 10 à 20% des cas notamment lorsque le diagnostic n'a pas été posé et que le traitement

n'a pas été mis en place à temps. L'apparition des premiers symptômes se fait dans les premières heures à plusieurs jours après l'initiation du traitement.

La plupart du temps, ce sera pendant la première semaine de traitement et très rarement après le premier mois [15].

Les symptômes observés décrits dans le DSM-V sont les suivants :

- hyperthermie avec sueurs intenses provoquant une déshydratation aiguë ;
- rigidité musculaire avec myoclonies, rhabdomyolyse ;
- augmentation des CPK ;
- délire, troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma ;
- tachycardie, tachypnée ;
- augmentation de la pression artérielle ;
- acidose métabolique ;
- insuffisance rénale.

A l'origine, nous retrouvons un trouble dans la régulation de la thermogenèse au niveau de l'hypothalamus. Il y a cependant des facteurs favorisants comme une maladie neurologique sous-jacente, des troubles psychiatriques, une déshydratation ou une administration rapide par voie parentérale (neuroleptiques à action prolongée) [14].

1.2.1.1.5 Pharmacocinétique des neuroleptiques

La résorption gastro-intestinale des neuroleptiques est extrêmement variable d'un individu à l'autre. En outre, les neuroleptiques subissent un effet de premier passage hépatique important et très variable lorsqu'ils sont administrés par voie orale, diminuant ainsi la quantité de neuroleptique disponible.

Leur volume de distribution est élevé du fait de leur importante lipophilie.

- **Pic plasmatique et biodisponibilité**

Le délai d'apparition du pic plasmatique dépend avant tout de la voie d'administration.

Les formes injectables (intramusculaires) sont adaptées aux interventions urgentes car elles se caractérisent par un pic précoce et une vitesse de résorption rapide : les neuroleptiques d'action immédiate bénéficient d'une biodisponibilité supérieure à 90 %, alors que leur concentration plasmatique maximale est atteinte en 20 à 30 minutes (sauf la loxapine dont le pic n'est atteint qu'après 2 h). Les formes d'action retardée sont également injectées par voie intramusculaire sous la forme de substances n'ayant pas d'effet pharmacologique immédiat. La biodisponibilité de ces substances est importante, les concentrations maximales sont atteintes en plusieurs jours, ce qui autorise des administrations espacées.

Tandis que les formes orales entraînent une résorption intestinale dont l'importance est proportionnelle à la liposolubilité de la substance considérée et ont un pic généralement plus tardif et moins élevé.
Les caractéristiques de chaque substance figurent dans les Tableaux I, II et III.

- **Demi-vie**

Cette caractéristique conditionne, d'une part le nombre de prises quotidiennes, qui peut varier d'une à trois en fonction des substances et, d'autre part, le délai nécessaire pour atteindre les concentrations à l'équilibre (en règle 4 à 5 demi-vies). Les valeurs des demi-vies des principaux neuroleptiques figurent dans les tableaux I, II et III.

Les produits dont la demi-vie est longue autorisent des prises uniques (zuclopenthixol, halopéridol, pimozide, rispéridone et olanzapine). À titre d'exemple, des métabolites de la chlorpromazine (comme avec d'autres

substances lipophiles) ont été retrouvés dans les urines 2 ans après l'interruption du traitement [16].

- **Métabolisme**

La plupart des neuroleptiques sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450 (CYP450). Les isoenzymes 1A2, 3A4 et surtout 2D6 sont plus particulièrement impliquées dans le métabolisme des neuroleptiques et dans certaines interactions médicamenteuses, car elles interviennent également dans le métabolisme de nombreux inhibiteurs de recapture de la sérotonine et dans celui d'antiarythmiques et de bêtabloquants.

L'activité du CYP450 varie en fonction du sexe, de l'alimentation, de la consommation ou non de tabac, des associations médicamenteuses et certaines isoenzymes sont sujettes à un polymorphisme génétique. Ces facteurs sont responsables de l'existence d'une variabilité interindividuelle du métabolisme des neuroleptiques entraînant une variabilité des effets thérapeutiques, des effets indésirables et des interactions médicamenteuses.

- **Liaison aux protéines plasmatiques**

Le degré de liaison est très variable selon les molécules mais, en général, élevé.

Tableau I : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action immédiate de première génération [9]

Classes thérapeutiques et noms des substances (DCI)	Voie d'administration	Délai d'obtention du taux sérique maximal (prise unique)	Demi-vie (h)	Posologie quotidienne (mg/j)
Phénothiazines aliphatiques				
Chlorpromazine	Orale	2-4 h	15-30	25-600
	IM	15-30 min		< 150
Lévomépromazine	Orale	1-3 h	15-80	25-200
	IM	30-90 min		75-250
Cyamémazine	Orale		10	25-300
	IM			25-200
Phénothiazines pipéridinées				
Thioridazine	Orale	2-4 h	10-17	10-400 (risque cardiaque si > 300)
Pipotiazine	Orale	1 h 30	07-12	05-30
	IM			10-20

DCI : Dénomination Commune Internationale ; IM : intramusculaire ; j : jour ; h : heure ; min : minute.

Tableau II : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques d'action immédiate de première génération (Suite) [9]

Classes thérapeutiques et noms des substances (DCI)	Voie d'administration	Délai d'obtention du taux sérique maximal (prise unique)	Demi-vie (h)	Posologie quotidienne (mg/j)
Phénothiazines pipérazinées				
Fluphénazine	Orale	3 h	15	25- 500
Butyrophénones et substances apparentées				
Halopéridol	Orale	2-6h	12-38	01-20
	IM	30 min		05-20
Pimozide	Orale	8 h	53-55	
Thioxanthènes				
Flupentixol	Orale	3-8h	24-35	15-200
Zuclopenthixol	Orale	4 h	20	20-100

DCI : Dénomination Commune Internationale ; IM : intramusculaire ; j : jour ; h : heure ; min : minute.

Tableau III : Principales caractéristiques des neuroleptiques à action prolongée [9]

Désignation	Voie d'administration	Délai d'obtention du taux sérique maximal (prise unique)	Demi-vie	Dose injectée (mg)	Délai entre deux prises
Penfluridol (Sémap®)	Orale	4-8 h	4-10 j	20-60	7 j
Énantate de fluphénazine (Moditen®)	IM	48 h	87 h	25-150	2-3 S
Décanoate de fluphénazine (Modécate®)	IM	48 h	7-10 j	25-150	3-4 S
Énantate de perphénazine (Trilifan Retard®)	IM	12 h -5 j	8-12 h	50-300	2-4 S
Acétate de zuclopenthixol (Clopixol ASP®)	IM	36 h	20 h	50-150	2-3 j
Palmitate de pipotiazine (Piportil L4®)	IM	5-11 j	7-8 h	25-200	4 S
Décanoate d'halopéridol (Haldol décanoas®)	IM	1-2 j	3S	50-300	3-4 S

IM : intramusculaire ; S : Semaine ; j : jour ; h : heure ; min : minute.

Tableau IV : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques de seconde génération [9]

Classes thérapeutiques et noms des substances (DCI)	Voie d'administration	Délai d'obtention du taux sérique maximal (prise unique)	Posologie quotidienne (mg)	Demi-vie (h)
Benzamides				
Amisulpride		1-4 h	100-1100	18
Tiapride	Orale	1 h	200-800	3
	IM	30 min		
Dibenzodiazépines et dibenzo-oxazépines				
Clozapine	Orale	1/2 -4 h	125-600	06-33
Olanzapine	Orale	5-8 h	05-20	20-70
	IM	30 min		
Loxapine	Orale	1-4 h	75-600	8
	IM	1 h		
Quétiapine	Orale	1-2h	50-80	03-07
Benzisoxazoles				
Rispéridone	Orale	1 h	03-06	4
Imidazolinédione				
Sertindole	Orale	7-10 h	04-20	80-100
Benzothiazolylpipérazines				
Ziprazidone	Orale	4-5h	20-160	04-10
	IM	30 min		

DCI : Dénomination Commune Internationale ; IM : intramusculaire ; j : jour ; h : heure ; min : minute.

1.2.1.2 Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des médicaments qui améliorent l'humeur dépressive. Ils peuvent être classés selon leurs mécanismes d'action, leurs effets sélectifs sur la transmission monoaminergique, ou selon la famille chimique.

1.2.1.2.1 Pharmacodynamie et classification des antidépresseurs

La classe pharmacologique des antidépresseurs est très hétérogène tant au niveau des mécanismes d'action qu'au niveau des effets indésirables [17]. La propriété commune de toutes les molécules de cette classe est l'augmentation de la teneur synaptique en neurotransmetteurs impliqués dans la survenue de la dépression, principalement : la noradrénaline et la sérotonine, deux neurotransmetteurs ayant un rôle prépondérant dans l'humeur et les émotions. En temps normal, ces neurotransmetteurs sont synthétisés à partir d'un précurseur sous l'action d'une enzyme de synthèse. Stockés dans la synapse, ils ont plusieurs devenirs : ils peuvent se fixer à un récepteur post synaptique, être recapturés par le neurone présynaptique ou être détruits par des enzymes de dégradation (Figure 2). Les stratégies les plus courantes pour obtenir l'effet antidépresseur sont :

- bloquer les enzymes responsables du catabolisme des neurotransmetteurs : c'est le cas des I-MAO comme l'Iproniazide (Marsilid®) ou le Moclobémide (Moclamine®)
- bloquer les transporteurs protéiques responsables de la recapture présynaptique de neurotransmetteurs. On trouvera dans cette catégorie les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques (Clomipramine, Trimipramine…), les ISRS (Fluoxetine, Paroxetine, Citalopram…) qui bloquent uniquement la recapture de la sérotonine et les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (ISRNA) (Duloxétine, Venlafaxine) qui

s'opposent à la fois au recyclage de la sérotonine et de la noradrénaline par le neurone présynaptique.

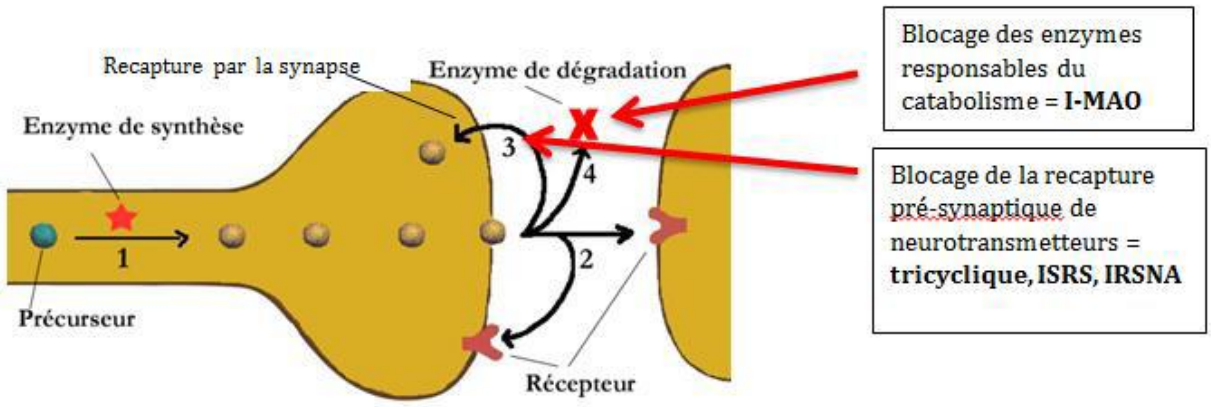


Figure 3 : Synthèse, devenir des neurotransmetteurs et action des antidépresseurs [18]

1.2.1.2.2 Pharmacocinétique des antidépresseurs

En ce qui concerne la pharmacocinétique,

- les antidépresseurs tricycliques sont bien absorbés après ingestion par voie orale :
  - leurs demi-vies est de 30 heures environ (possibilité de prise unique quotidienne) ;
  - les concentrations plasmatiques d'équilibre sont atteintes au bout de 5-8 jours et l'effet thérapeutique n'apparaît qu'après environ 2 semaines de traitement ;
  - ils ont un métabolisme hépatique avec une élimination rénale.

- Les IMAO ont des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques proches de celles des tricycliques mais leur délai d'action est plus long : environ 3 semaines.

- Les ISRS sont différents des tricycliques avec très peu ou absence d'effet sur le recaptage de la Noradrénaline ou des autres monoamines et un très faible effet sur les autres récepteurs, types adrénergiques, cholinergiques et histaminergiques.

1.2.1.2.3 Indications des antidépresseurs

Leur indication première reste la dépression, mais il faut connaître les extensions d'indication qui concernent maintenant d'autres entités psychiatriques comme les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), les troubles du comportement, des conduites alimentaires mais également d'autres contextes nosographiques tels la prise en charge thérapeutique de certaines douleurs.

1.2.1.2.4 Effets secondaires des antidépresseurs

- **Effets indésirables les plus fréquents**

➢ Pour les tricycliques, les effets indésirables les plus fréquents sont :

- les effets anticholinergiques : effets périphériques tels que troubles de la vision, bouche sèche, constipation, rétention d'urine et effets centraux comme une confusion ;
- les effets antihistaminiques (somnolence, prise de poids) ;
- les effets sexuels (troubles de la libido, impuissance).

➢ Pour les ISRS, les effets indésirables les plus fréquents sont :

- digestifs : nausées, les vomissements, la diarrhée ;
- l'hypersudation, les céphalées ;

- l'agitation, l'insomnie, la somnolence, les vertiges, les tremblements, l'asthénie physique ;
- les troubles sexuels (troubles de la libido, de l'érection et de l'éjaculation).

➢ Pour les ISRN, il s'agira de nausées, des vomissements, de la diarrhée, d'insomnie, de la somnolence et des céphalées.

➢ Enfin, pour les IMAO il s'agit principalement d'insomnies et de troubles de la vigilance.

- **Effets indésirables psychiques**

Risque de syndrome de levée d'inhibition et de tentatives de suicide (J7 à J10-J20 du traitement).

- **Le syndrome sérotoninergique**

Les antidépresseurs augmentent la biodisponibilité de la sérotonine, entraînant ainsi un syndrome sérotoninergique potentiellement mortel [19].

- **Effets sur la cognition**

Les antidépresseurs tricycliques du fait de leurs propriétés anticholinergiques peuvent entrainer des troubles cognitifs, principalement chez les sujets âgés.

Enfin, le risque de virage maniaque de l'humeur existe pour tous les antidépresseurs.

1.2.1.3 Les thymorégulateurs ou normothymiques

Ils ne sont pas mentionnés dans la classification des psychotropes de Delay et Deniker. Ils sont situés dans un groupe à part et appelés Normothymiques ou Thymorégulateurs.

Ces médicaments ont une action régulatrice de l'humeur. Le mécanisme d'action reste encore très mal connu. On utilise souvent la Valpromide (DEPAMIDE®), la Carbamazépine (TEGRETOL®) et le Lithium (TERALITHE LP 400mg®, NEUROLITHIUM®).

Le lithium est un métal présent dans la nature et aussi en très petite quantité dans notre corps. Son mécanisme d'action n'est pas encore bien connu. Il n'est pas très utilisé car la mise en route et le suivi du traitement demandent une attention particulière, afin de tenir dans un créneau thérapeutique étroit.

La carbamazépine est la molécule la plus utilisée dans cette classe au Bénin.

1.2.1.3.1 Pharmacodynamie de la carbamazépine

Les mécanismes d'action de la carbamazépine n'ont pas encore été clairement élucidés. Elle agit principalement sur les canaux sodiques voltage-dépendants et ses propriétés anti maniaques semblent être dues à un effet dépressif sur la régénération de la dopamine et de la noradrénaline.
Par ailleurs, la diminution de la libération du glutamate et la stabilisation des membranes neuronales peuvent essentiellement en expliquer ses effets antiépileptiques.

1.2.1.3.2 Pharmacocinétique de la carbamazépine

L'absorption de la carbamazépine est généralement lente et peu régulière en raison de la faible solubilité en milieu aqueux.

La fixation sur les protéines plasmatiques est importante (80%). La liaison s'effectue principalement sur l'albumine et à un degré moindre sur l'alpha glycoprotéine acide.

La carbamazépine est très largement métabolisée par le foie et 72% de la dose administrée apparaît dans les urines, essentiellement sous forme d'une trentaine de métabolites [20].

1.2.1.3.3 Indications des normothymiques

- Traitement préventif des poussées évolutives chez les patients bipolaires.
- Traitement curatif des accès maniques.
- Schizophrénie dysthymique.

1.2.1.3.4 Effets secondaires des normothymiques

- **Effets secondaires neuropsychiques**

Tremblements fins des mains, vertiges transitoires en début de traitement, ataxie, somnolence, troubles de la mémoire, diplopie, troubles de l'accommodation (vision floue).

- **Effets hématologiques**
  - Leucopénie, thrombocytopénie, hyperéosinophilie.
  - Pour le Valpromide : troubles de la coagulation (thrombocytopénie, diminution du fibrinogène, allongement du temps de saignement).
- **Effets hépatiques**

Il existe un risque d'hépatite grave (pour la Carbamazépine surtout).

- **Effets gastro-intestinaux**

Nausées, vomissements, sécheresse de la bouche.

- **Troubles endocriniens**
    - Prise de poids importante.
    - Hypothyroïdie asymptomatique (goître).
- **Effets cutanés**

Réactions cutanées allergiques, urticaire parfois sévère, dermatite, acné.

- **Autres**
    - Augmentation de la soif avec augmentation du volume urinaire et des mictions nocturnes.
    - Des cas exceptionnels de pancréatite ont été rapportés.

1.2.2. Physiologie Cardiaque [21]

Le cœur est un organe musculaire creux dont la taille est à peu près celle du point fermé. Il est situé dans le thorax au niveau du médiastin, entre le sternum en avant et la colonne vertébrale en arrière. Ses mouvements et leur propagation dépend d'un réseau de fibres conductrices spécialisées.

1.2.2.1 Rappels anatomiques sur le tissu nodal

Il existe au sein du muscle cardiaque un tissu différencié, le "tissu nodal", qui possède une propriété supplémentaire par rapport au reste du myocarde : l'automatisme. Son rôle est de créer l'impulsion électrique, qui est suivie de la contraction, et de conduire cet influx aux différentes cavités, coordonnant ainsi la contraction cardiaque.

Anatomiquement il est formé par cinq structures :

- le nœud sinusal de KEITH et FLACK situé à la face antérieure de la jonction Oreillettes droite – Veine Cave Supérieure, au pôle supérieur de l'auricule droite ;

- le tissu de conduction inter atrial constitué de 3 voies préférentielles de conduction, qui aboutissent au nœud auriculo-ventriculaire ;
- le nœud atrio-ventriculaire ou d'Aschoff-Tawara situé à la partie inférieure du septum inter auriculaire, entre l'abouchement du sinus coronaire et l'insertion de la valve septale de la tricuspide ;
- le tronc du Faisceau de His qui parcourt le septum inter membraneux sur sa face droite ;
- le réseau de PURKINJE dont les branches se ramifient en un réseau sous endocardique.

1.2.2.2 La conduction électrique et la conductivité cardiaque

L'influx cardiaque part des cellules automatiques du nœud sinusal appelées "cellules pacemaker", se propage dans toutes les fibres atriales et descend vers le nœud atrio-ventriculaire. A partir du nœud atrio-ventriculaire, l'influx se propage vers le faisceau atrio-ventriculaire ou faisceau de His, constitué de fibres conductrices et qui est la seule connexion électrique entre les oreillettes et les ventricules. Après s'être propagé, le long du faisceau de His, l'influx se répand alors dans les branches gauche et droite, poursuivant sa course à travers le septum inter ventriculaire vers l'apex du cœur. Enfin, les myofibres de conduction (réseau de Purkinje) de larges diamètres conduisent rapidement et d'une façon homogène l'influx dans la masse du tissu musculaire ventriculaire.

Dorsal

Gauche

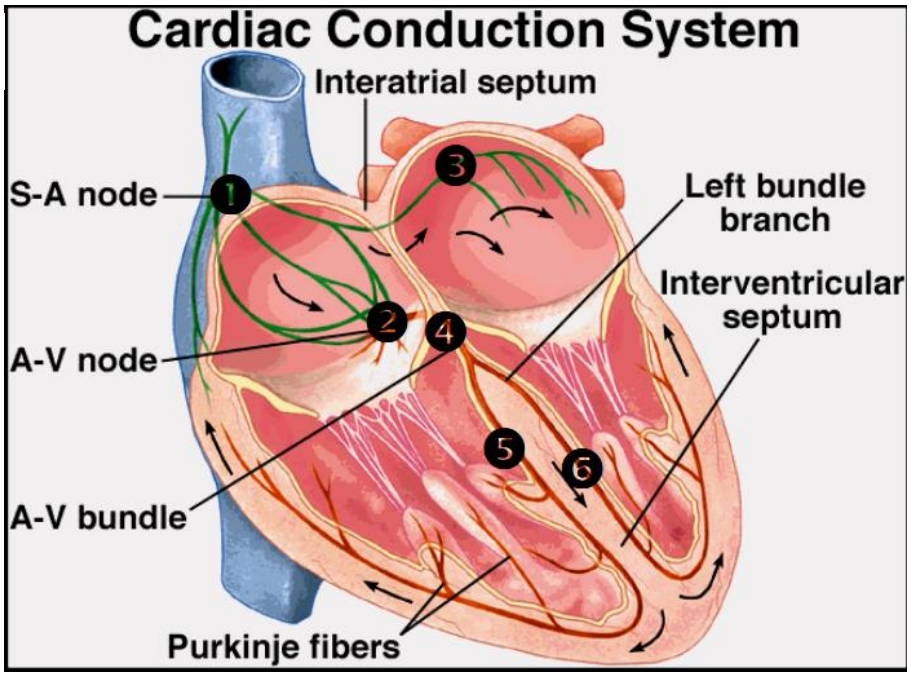


Figure 4 : Système de conduction électrique cardiaque [16]

1.2.2.3 Fonctionnement de la pompe cardiaque

Cette description concernera uniquement le cœur gauche. Mais la même séquence d'événements se produit simultanément dans le cœur droit à la différence que la pression dans le ventricule gauche et l'aorte au cours de la systole, est sept fois environ plus élevée que celle dans le ventricule droit et l'artère pulmonaire. Le cycle cardiaque peut être divisé en quatre phases.

- **Première phase : « remplissage »**

Par la suite du relâchement du muscle ventriculaire, après sa dernière contraction, la pression chute dans le ventricule. Dès que cette pression chute au-dessous de celle qui existe dans l'atrium, la valve mitrale s'ouvre et le sang s'écoule dans le ventricule. Lorsque la pression intra ventriculaire dépasse la pression de l'atrium, la valve mitrale se ferme.

- **Deuxième phase : « contraction iso volumique »**

La paroi ventriculaire développe une tension qui ne change pas le volume du ventricule. La pression du sang dans ce dernier s'élève rapidement, et au moment où la pression intra ventriculaire dépasse celle de l'aorte qui était en diminution, la valve aortique s'ouvre.

- **Troisième phase : « éjection »**

Le sang est éjecté à haute vitesse dans les vaisseaux. La pression dans l'aorte s'élève et cela entraîne la fermeture de la valve aortique.

- **Quatrième phase : « relâchement iso volumique »**

L'éjection sanguine se poursuit plus lentement et par la suite, on assiste à un relâchement du ventricule qualifié d'isovolumique car les valves mitrale et aortique sont fermées.

1.2.2.4 Le potentiel d'action cardiaque

Comme toutes les cellules du corps humain, les cellules myocardiques au repos sont polarisées au niveau de la membrane cellulaire : entre l'extérieur de la cellule (chargé positivement) et l'intérieur (chargé négativement), il existe une différence de charge électrique. Cette différence de charge électrique, nommée aussi potentiel de repos ou potentiel de membrane est maintenue activement grâce à des pompes Na^+-K^+-ATPase faisant sortir du Na^+ et entrer du K^+ dans la cellule. Ce potentiel de repos est d'environ - 90 mV pour les cellules myocardiques contractiles.

Lors de l'activation de la cellule myocardique, un courant électrique généré par l'entrée brutale mais courte de Na^+ dans la cellule déclenche une dépolarisation (changement de polarité électrique de la membrane cellulaire avec extérieur devenant négatif et intérieur devenant positif). Cette augmentation brutale de la perméabilité de la membrane cellulaire au Na^+ est rapidement suivie par une

entrée plus prolongée dans la cellule de Ca^{2+} le tout donnant lieu à un potentiel d'action d'environ + 30 mV pour les cellules myocardiques contractiles.

Après l'entrée brutale de Na^+ et de Ca^{2+}, la cellule va retrouver son potentiel de repos en faisant sortir du K^+ de l'intérieur de la cellule vers l'extérieur permettant ainsi de retrouver le potentiel de membrane négatif. De plus, les pompes Na^+-K^+-ATPase sont aussi activées, faisant ressortir du Na^+ de la cellule et faisant rentrer du K^+ pour revenir aux conditions électrolytiques initiales. On parle alors de repolarisation de la membrane cellulaire. On distingue donc 5 phases du potentiel d'action.

Phase 0 : entrée de Na^+ et de Ca^{2+} (dépolarisation).

Phase 1 : brève entrée de Cl^- (baisse du potentiel d'action).

Phase 2 : persistance d'entrée du Ca^{2+} (détermine la durée du potentiel d'action).

Phase 3 : sortie du K^+ (ramène le potentiel d'action à sa valeur de repos).

Phase 4 : sortie du Na^+ et réentrée du K^+ avec retour au potentiel membranaire de repos (extérieur redevenant positif et intérieur redevenant négatif).

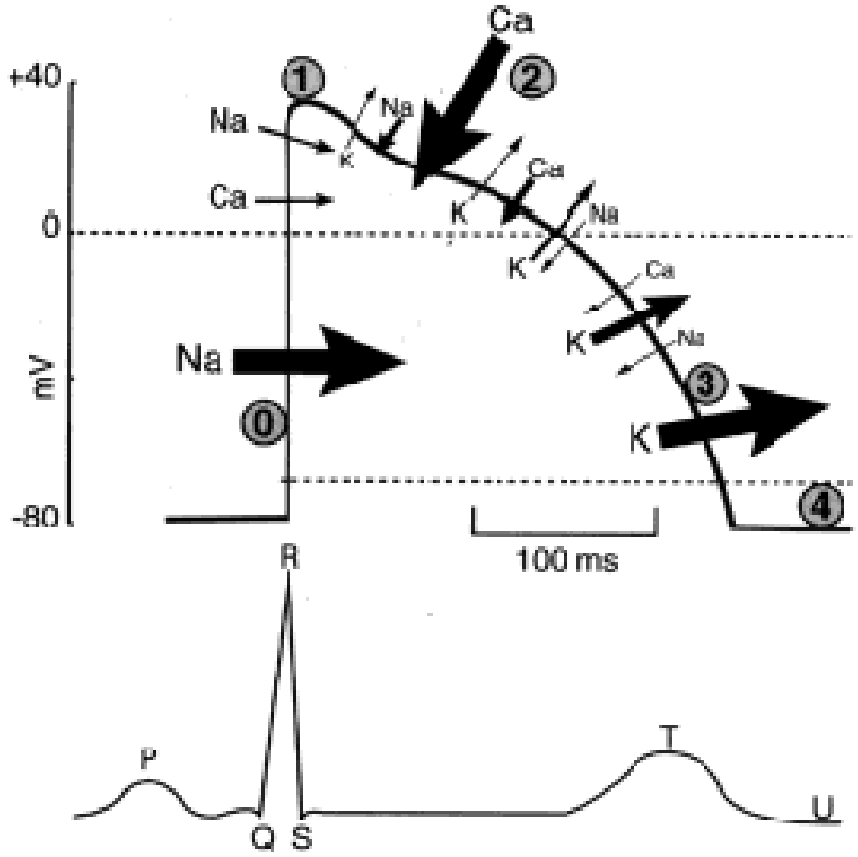


Figure 5 : Potentiel d'action cardiaque [22]

1.2.2.5 Rappels sur la pression artérielle

La pression artérielle est la pression dynamique qui règne dans les vaisseaux du système à haute pression et qui permet l'écoulement du sang du cœur vers la périphérie.

Cette pression n'est pas constante au cours du cycle cardiaque et passe par deux valeurs extrêmes :

- la maximale qui correspond à l'éjection ventriculaire : c'est la pression artérielle systolique (PAS) ;
- et la minimale qui correspond à la diastole : c'est la pression artérielle diastolique (PAD).

La pression artérielle est mesurée par plusieurs méthodes dont la plus utilisée est celle de Korotkoff. Cette mesure se fait chez un sujet au repos, en position assise ou couchée et à distance des repas.

Selon la loi de Poiseuille, la pression artérielle (PA) est liée au débit cardiaque (D) et aux résistances périphériques (R) par la relation suivante :

PA= D x R.

Toute variation de l'un des facteurs (D ou R) peut, en l'absence d'une modification compensatoire de l'autre, entraîner une variation de la pression artérielle. Exemple : une chute du débit cardiaque non compensée par une élévation des résistances périphériques, ou insuffisamment compensée, entraîne une chute de la pression artérielle.

1.2.2.5.1 Le débit cardiaque

C'est la quantité de sang éjectée par le ventricule en une minute.

Au repos le débit cardiaque se situe entre 4 à 5 litres / minute.

Il s'obtient par le produit du volume d'éjection systolique (VES) par la fréquence cardiaque (Fc) : **D=VES x Fc.**

Le VES varie essentiellement au cours de l'effort musculaire.

La Fc permet d'augmenter le débit cardiaque dans des proportions importantes.

Ces deux facteurs du débit cardiaque varient généralement dans le même sens ; ils sont commandés par le système neurovégétatif.

- **La fréquence cardiaque**

La fréquence cardiaque est le nombre de battements cardiaques par unité de temps. Sa valeur normale est comprise entre 60 et 80 battements/minute.

Elle est augmentée par : l'hyperthermie, l'exercice physique, l'anxiété, l'hypotension, l'hypoxémie, l'anémie, la douleur, les stimulants comme le café, le tabac et les médicaments.

Les facteurs diminuant la fréquence cardiaque sont : les manœuvres vagales, les médicaments chronotropes négatifs (Digoxine, Bêtabloquant).

- **Le volume d'éjection systolique (VES)**

Le volume d'éjection systolique est la quantité de sang éjectée par le ventricule lors d'une contraction**.** Au repos, le volume d'éjection est de 60 à 100 ml par battement.

La fraction d'éjection systolique = $\frac{\text{Volume télédiastolique - volume télésystolique}}{\text{Volume télédiastolique}}$

Sa valeur est exprimée en pourcentage. La valeur normale est supérieure ou égale à 60%. Le volume d'éjection systolique et la fraction d'éjection dépendent de la précharge, la postcharge et de la contractilité.

La précharge est le volume qui existe dans les ventricules en fin de diastole.
Les indicateurs de la précharge sont la pression veineuse centrale (PVC) pour le cœur droit et la pression capillaire pulmonaire (la PCP) pour le cœur gauche.

La postcharge correspond à la résistance contre laquelle le ventricule éjecte son contenu.

La contractilité ou inotropisme est la vitesse de raccourcissement de la fibre myocardique au moment de la systole.

1.2.2.5.2 Les résistances vasculaires

D'après la loi de Poiseuille : **R = Ω.L /** r^4. Avec :

r = rayon du vaisseaux ;

L = la longueur du Vx qui est constante ;

Ω = la viscosité sanguine qui ne varie que dans certaines circonstances pathologiques : polyglobulies.

Seul le calibre peut faire varier la pression. Sa variation est assurée par les artérioles essentiellement (car elles ont une importante musculature lisse). Ce calibre des artérioles est modifiable par le système neurovégétatif qui régule donc les résistances, d'où le rôle de la vasomotricité. Celle-ci est mise en jeu par le système nerveux sympathique.

1.2.2.6 Innervation cardiaque

Le cœur est richement innervé par les deux branches du système nerveux autonome.

Le système parasympathique agit par l'intermédiaire de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques. Il innerve essentiellement les oreillettes, et il module essentiellement la fréquence cardiaque.

Le système sympathique agit par l'intermédiaire de la noradrénaline sur les récepteurs adrénergiques. Il innerve les oreillettes et les ventricules, il module la vitesse de relaxation et la force de contraction.

Les deux systèmes modulent en permanence la fréquence de contraction intrinsèque du nœud sinusal et la vitesse de conduction de l'influx.

De ce fait, l'activation du système sympathique augmente la fréquence cardiaque tandis que celle du système parasympathique le ralentit.

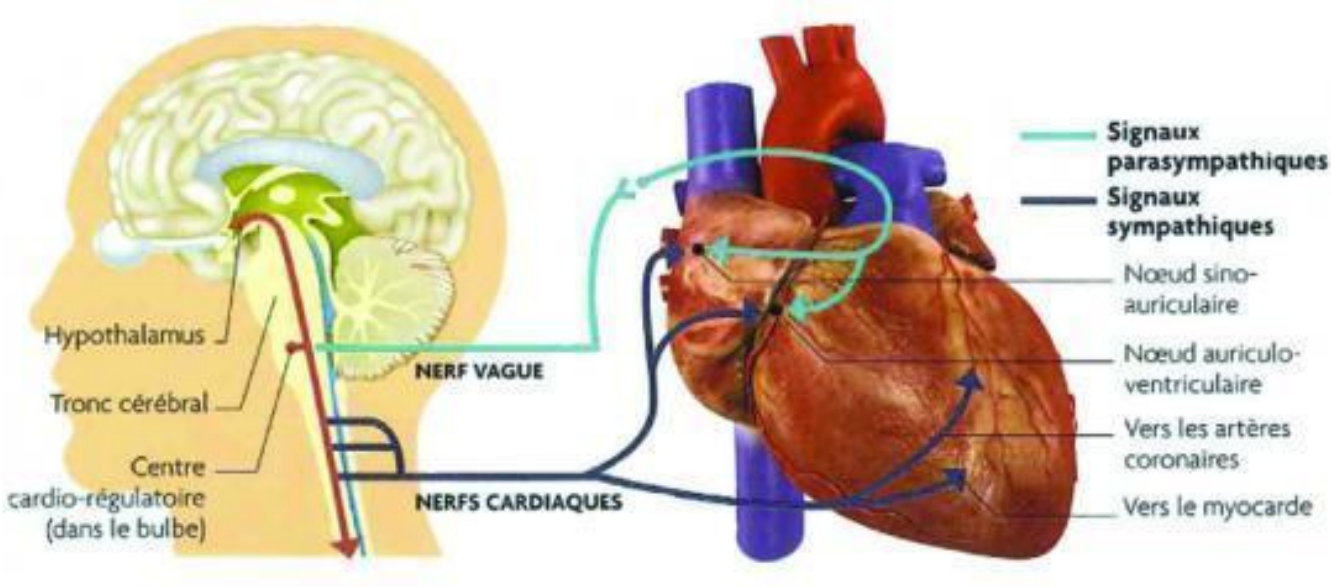


Figure 6 : Innervation cardiaque [23]

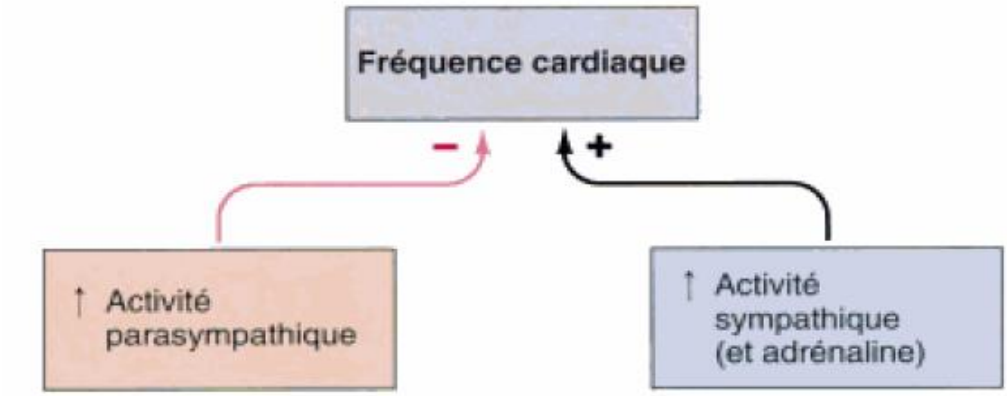


Figure 7 : Régulation de la fréquence cardiaque par le système nerveux autonome [21]

1.2.2.7 L'électrocardiogramme

Le cœur est assimilable à une structure chargée électriquement, positive à la surface et négative à l'intérieur, c'est la théorie de dipôle cardiaque. La charge homogène au repos devient asymétrique en activité, ce qui crée une différence de potentiel entre les extrémités du dipôle.

L'électrocardiogramme (ECG) : est le tracé de l'activité électrique du myocarde recueilli par l'intermédiaire d'électrodes détectrices en contact avec la peau.

Dans la pratique clinique, l'ECG est enregistré en plaçant des électrodes sur les bras et les jambes et à six emplacements sur la poitrine. L'ECG comprend, chronologiquement :

- une onde P de dépolarisation auriculaire ;
- un complexe rapide à trois déflexions QRS de dépolarisation ventriculaire (propagation de l'onde d'excitation électrique à travers les deux ventricules) ;
- une onde T de repolarisation ventriculaire ;
- l'intervalle PR (ou PQ) qui représente le temps de conduction entre l'oreillette et le ventricule (temps requis pour permettre à l'influx électrique de se propager à travers les oreillettes, le nœud auriculo-ventriculaire et le reste des fibres du système de conduction) ;
- le segment S-T correspond à la période pendant laquelle les fibres ventriculaires contractiles sont dépolarisées ;

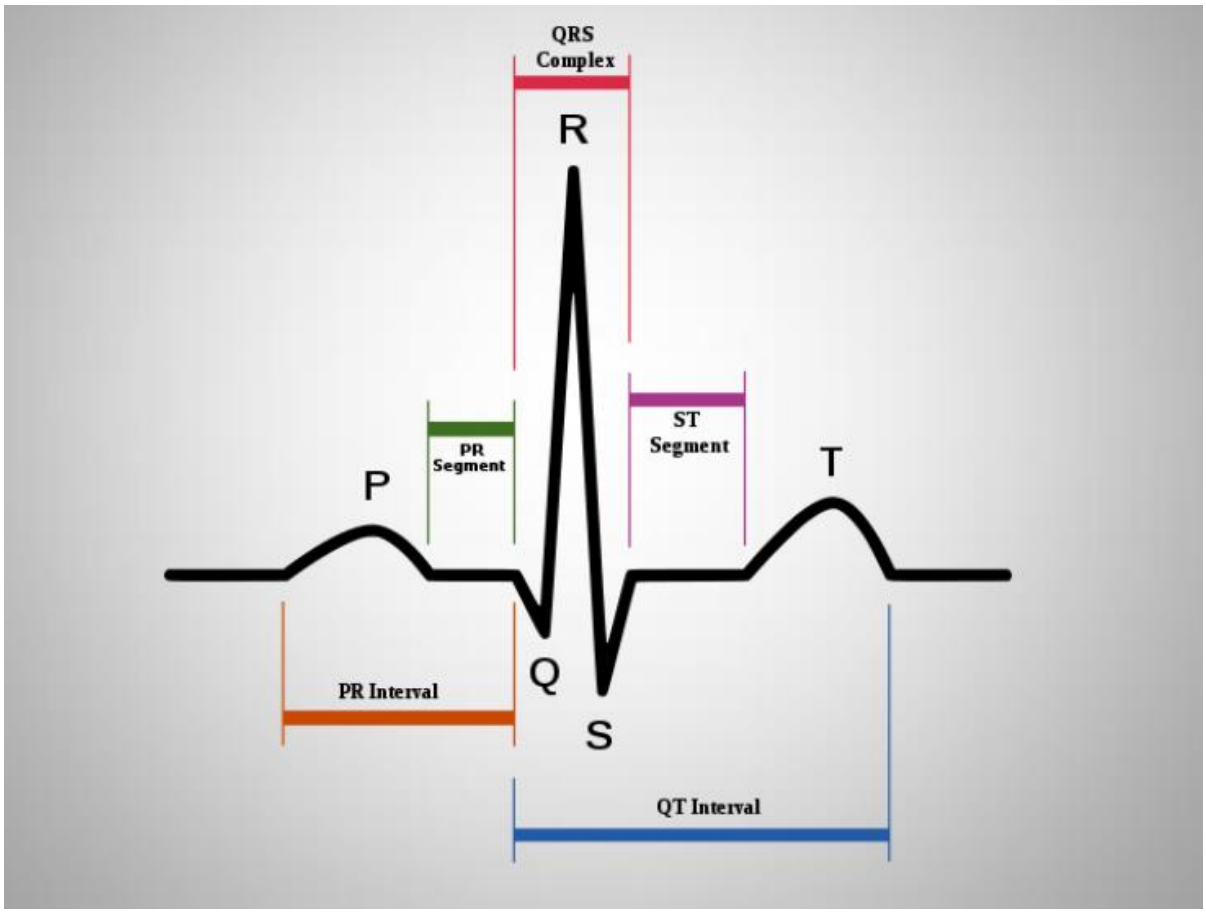


Figure 8 : Les différents segments à l'électrocardiogramme [16]

- **l'intervalle QT** qui représente la durée du potentiel d'action.

C'est le temps qui sépare le début de la dépolarisation du myocarde ventriculaire (début du complexe QRS) de la fin de la repolarisation ventriculaire (fin de l'onde T).

Sa valeur dépend du sexe, de l'âge et de la fréquence cardiaque du patient d'une part et de la qualité de l'appareil, du manipulateur et de la personne interprétant l'ECG, d'autre part.

Valeurs normales du QT

L'intervalle QT limite est de 431–450 Msec pour les hommes et de 451–470 Msec pour les femmes; un intervalle QTc est considéré comme prolongé s'il est > 450 Msec pour les hommes et > 470Msec pour les femmes [24,25].

La fréquence cardiaque est inversement liée à l'intervalle QT. Diverses formules dérivées de groupes sont utilisées pour corriger l'intervalle QT (QTc) de la fréquence cardiaque. Le «c » dans « QTc » signifie « correction ». Cette correction est destinée à supprimer la fréquence cardiaque comme variable de confusion. La formule Bazett (QTc = QT divisé par la racine carrée de l'intervalle RR) est la méthode la plus populaire pour corriger (normaliser) l'intervalle QT à une fréquence cardiaque de 60 battements / min. Nous pouvons comparer des patients entre eux ou comparer le même patient à différents moments (différents intervalles QT) en normalisant l'intervalle QT (QTc). La formule de Bazett est une estimation moins utile de l'intervalle QTc à des fréquences cardiaques plus élevées.

Pour les hommes de moins de 55 ans, la plage normale pour l'intervalle QTc est de 350 à 430 Msec. Pour les femmes, la valeur comparable est de 350 à 450 Msec. Des inquiétudes surviennent lorsque l'intervalle QTc est compris entre 450 et 500 Msec. Lorsque l'intervalle QTc est supérieur à 500 Msec, le patient présente un risque accru de développer des torsades de pointes. Toutefois, un QTc> 500 Msec et une augmentation du QTc de > 60 Msec par rapport au QT mesuré sur l'ECG avant l'introduction de tout traitement sont prédictives de l'apparition de torsades de pointe.

1.2.3. Cardiotoxicité des psychotropes

La cardiotoxicité des psychotropes n'est plus à démontrer de nos jours.

En effet, de nombreuses études ont révélé un lien clair entre l'utilisation des psychotropes et l'augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire chez les patients psychiatriques [26,27].

Les patients sous traitement antipsychotiques présentent donc des taux plus élevés de mort subite d'origine cardiaque par rapport aux patients ne recevant pas d'antipsychotiques et ceci peut survenir même chez les patients ne présentant aucun facteur de risque cardiovasculaire [26,28].

1.2.3.1 Anomalies cardiovasculaires induites par les psychotropes en général

- **Cliniques**

  Elles sont énumérées comme suit :

  - une prise de poids fréquemment observée, pouvant mener à l'obésité et au syndrome métabolique [29–31] ;
  - la tachycardie ;
  - l'hypotension orthostatique dont ils en constitueraient la deuxième cause iatrogène [32] ;
  - les accidents thrombo-emboliques.

- **Les anomalies électrocardiographiques**

Elles sont retrouvées chez plus de 30% des patients hospitalisés en milieu psychiatrique [4].

L'anomalie la plus fréquemment rapportée parmi les effets majeurs est l'allongement de l'intervalle QT, qui peut provoquer une mort subite suite aux torsades de pointe (TdP) [4]. L'allongement de l'intervalle QT est l'un des effets secondaires cardiovasculaires les plus importants des antipsychotiques. Katharina Wenzel-Seifert et al ont mené en 2011, une étude ayant consisté à rechercher sur Pub Med la littérature pertinente sur le risque de prolongation de l'intervalle QTcorrigé et / ou de TdP associé à des médicaments psychotropes couramment utilisés. De nombreux médicaments ont été incriminés dans la survenue de ces anomalies [33].

Certaines anomalies du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire, fibrillation ventriculaire) ont été mises en cause dans la survenue de mort cardiaque subite sous traitements antipsychotiques [34,35]**.** Dans une étude cas-témoins récente à Taiwan, Chou et al ont évalué 34 053 cas de fibrillation auriculaire (FA) et ont constaté que les patients utilisant des antipsychotiques typiques et atypiques, présentaient un risque beaucoup plus élevé de développer une fibrillation auriculaire que les sujets témoins appariés ne recevant pas d'antipsychotiques, suggérant ainsi un lien direct entre les antipsychotiques et la FA [36].

D'autres effets secondaires rares sur le système cardiovasculaire ont été mis en évidence avec la clozapine dans une cohorte de patients schizophrènes recevant un traitement d'entretien. Sur les 503 patients évalués au cours de la période d'étude de six ans, 10 patients (2%) ont présenté une maladie coronarienne, alors que 14 patients (3%) ont développé une myocardite [37].

Enfin, des cas de syndrome de Brugada induit par les psychotropes ont été retrouvé dans la littérature [38,39].

1.2.3.2 Anomalies cardiovasculaires retrouvées par classes de psychotropes

Les anomalies cardiovasculaires induites par les psychotropes peuvent varier d'une classe à l'autre. De même à l'intérieur de chaque classe le risque d'anomalies cardiovasculaires est variable d'une molécule à l'autre.

Il est classiquement défini dans la littérature que les antipsychotiques typiques détiennent un risque plus long d'allongement de l'intervalle QT que les médicaments antipsychotiques atypiques [40].

Les anomalies spécifiées avec les antidépresseurs sont les suivantes :

- les IMAO, première classe d'antidépresseurs , ont une utilisation réservée à cause de leurs effets indésirables à type d'hypertension « spontanée » [41,42] ;
- les tricycliques ont également un taux élevé d'effets secondaires cardiovasculaires notamment une tachycardie, hypo ou hypertension artérielle, une légère prolongation du temps de conduction intraventriculaire. Les anomalies ECG observées à des doses élevées sont à type de : prolongement des espaces PR, QRS et QT et d'aplatissement ou d'inversion de l'onde T [43].

La littérature retrouve que les antidépresseurs tricycliques peuvent également se comporter comme des antiarythmiques de classe 1A réduisant la vitesse de conduction intraventriculaire et augmentant la circulation sanguine collatérale. Un surdosage pourrait être donc responsable d'arythmies.

- les ISRS, dernière classe d'antidépresseurs induisent significativement moins d'effets secondaires que les autres. Les effets indésirables cardiaques les plus couramment retrouvés sont : une légère bradycardie, une hypotension orthostatique, un effet vasoconstricteur direct conduisant à une ischémie du myocarde appelée angor de Prinzmetal et des anomalies dans l'activité électrique du cœur, telles que l'allongement du QRS ou l'intervalle QT prolongé [31,44,45].

Plusieurs études retrouvent que la ziprasidone, la thioridazine et la méthadone-S sont les psychotropes qui confèrent le risque le plus élevé d'allongement de l'intervalle QTcalculé et / ou de TdP [46–49]. La thioridazine a été retirée du marché en 2005 et l'administration stéréosélective de R-méthadone permet d'éviter l'allongement du QT [33].

1.2.3.3 Facteurs de risque de survenue des anomalies cardiovasculaires

Des études suggèrent que l'allongement de l'intervalle QTc et / ou la TdP surviennent en présence de multiples facteurs de risque supplémentaires. D'après Beach et al [40], 85% des patients présentant un allongement de l'intervalle QT sont des sujets ayant au moins deux facteurs de risque supplémentaires. Les facteurs de risque retrouvés sont :

- un âge de plus de 60 ans [48–50] ;
- la présence de maladies cardiovasculaires préexistantes notamment une hypertension artérielle, l'hypertrophie ventriculaire gauche, le syndrome du QT long congénital, une cardiopathie valvulaire [51] ;

- le sexe féminin [52,53].

Le risque d'allongement de l'intervalle QT est plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Ceci s'explique tout d'abord par le fait que le QT est physiologiquement plus long chez la femme que chez l'homme. De plus, la fréquence cardiaque de la femme est supérieure à celle de l'homme. Enfin, la survenue d'une prolongation de l'intervalle QT induite par un médicament dépendrait de la régulation spécifique de l'expression des canaux par les hormones sexuelles [52,54].

- Les facteurs comportementaux tels que : la consommation d'alcool, de cocaïnes et d'autres substances psychoactives [55] ;
- les troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie) [48,56] ;
- la diminution des fonctions rénales et hépatiques [57] ;
- la polymédication et les associations médicamenteuses [58,59]
- la dose du médicament.

En effet, plusieurs études rapportent une relation dose dépendante dans la survenue d'anomalies cardiovasculaires chez les patients sous psychotropes [26,35]. Le surdosage est un facteur de risque supplémentaire [60].

- Un facteur génétique lié au gène CACNA1C [61].

Enfin, certaines pathologies psychiatriques comme la schizophrénie ont un risque intrinsèque de survenue de modifications cardiovasculaires, en dehors des psychotropes utilisés [62].

Tableau V : Médicaments antipsychotiques typiques associés à une mort cardiaque subite [3]

Médicaments antipsychotiques	Indications	Mécanismes potentiels	Références
Chlorpromazine	Troubles psychotiques	Blocage du courant redresseur retardé à activation rapide (I Kr) : allongement de l'intervalle QT ; arythmies ventriculaires ; fibrillation auriculaire	(Ban, 2007 ; Lopez-Munoz et al., 2005)
Cyamémazine	Schizophrénie, anxiété	Allongement de l'intervalle QT ; arythmies ventriculaires, y compris torsades de pointes	(Alvarez-Guerra et al., 2000 ; Bourin et al., 2001)
Halopéridol	Schizophrénie, psychose, trouble bipolaire	Allongement de l'intervalle QT et arythmies ventriculaires, y compris torsades de pointe	(Kudo et Ishizaki, 1999)
Lévomépromazine	Schizophrénie, trouble bipolaire	Blocage I Kr : allongement de l'intervalle QT ; arythmies ventriculaires	(Sivaraman et al., 2010)
Thioridazine	Schizophrénie	Blocage I Kr : allongement de l'intervalle QT	(Purhonen et al., 2012)

Tableau VI : Médicaments antipsychotiques atypiques associés à une mort cardiaque subite [3]

Médicaments antipsychotiques	Indication	Mécanismes potentiels	Références
Clozapine	Schizophrénie	Blocage du canal potassique cardiaque, retard de la repolarisation cardiaque, allongement de l'intervalle QT ; arythmies ventriculaires ; fibrillation auriculaire	(Sicouri et Antzelevitch, 2018 ; Khan et al., 2017)
Olanzapine	Schizophrénie	Allongement de l'intervalle QT, retard de la repolarisation cardiaque, arythmies ventriculaires	(Sicouri et Antzelevitch, 2018 ; Ray et al., 2009)
Rispéridone	Schizophrénie	Inhibition du canal potassique cardiaque, allongement de l'intervalle QT	(Sicouri et Antzelevitch, 2018 ; Ray et al., 2009)
Sulpiride	Schizophrénie, dépression	Allongement de l'intervalle QT via les canaux potassiques cardiaques	(Bell et al., 2013 ; Pani et Gessa, 2002)
Ziprasidone	Schizophrénie, trouble bipolaire	Allongement de l'intervalle QT et arythmies ventriculaires par blocage du potassium	(Mattei et al., 2011)

2. Cadre, matériels et méthodes d'étude

2.1. Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée au Centre National Hospitalier et Universitaire de Psychiatrie de Cotonou (CNHUP-C).

2.1.1. Historique du centre

L'actuel CNHUP-C était pendant la construction de l'aéroport de Cotonou une ancienne ferme privée nationalisée par les autorités territoriales en 1932. L'entreprise française Jacquot chargée des travaux construisit à l'époque sur les lieux, sa résidence qui est l'actuel bâtiment principal du centre appelé familièrement Jacquot.

A l'issue du départ de la société française Jacquot, les bâtiments laissés furent transformés en lazaret qui recueillait les varioleux dans les années 1973 avec les ordonnances 71-2 du 01/02/71 et 23/01/73, portant organisation, réorganisation et fonctionnement des services du Ministère de la Santé Publique et des Affaires Sociales, que Jacquot est dénommé Centre National Hospitalier de Neuropsychiatrie et rattaché à la Direction Provinciale de la Santé de la Province de l'Atlantique. Un médecin généraliste, deux infirmiers et deux garçons de salle ont été affectés à Jacquot pour la prise en charge des malades. Le centre qui avait une capacité de 46 malades accueillait jusqu'à 140 patients selon l'affluence.

Ce centre considéré au préalable comme un lieu maudit et surnommé « le parc des fous » abritait des malades chroniques qui, en majorité, étaient abandonnés, jugés encombrants par des familles qui venaient parfois en tapinois, à la nuit tombée, les basculer par-dessus les murs du centre.

On assista à un changement vers la fin de l'année 1979 avec l'arrivée des psychiatres formés à l'étranger, tels que les professeurs René G. AHYI, Thérèse AGOSSOU et du professeur assistant Comlan ADJIDO. La création d'un département de Psychologie Médicale à la Faculté des Sciences de la Santé de l'Université et d'un service de Psychiatrie au Centre National Hospitalier

Universitaire (CNHU) de Cotonou permit une nouvelle réorganisation du centre. Le centre désormais structuré devient pour les malades hospitalisés le lieu où ils retrouvent la dignité perdue. Les patients y vivent et s'organisent en groupes comme le prouve jusqu'à nos jours l'élection de leurs représentants à l'instar des instances politico-administratives des villages et des quartiers. Le centre est aussi devenu un lieu de formation pour les universitaires, les étudiants en médecine, en psychologie ou en philosophie, les assistants sociaux en formation viennent y faire des stages comme complément à la formation théorique et réaliser leur mémoire de fin d'études. C'est dire que le centre désormais devient un lieu de soins et aussi de réflexion, offrant à tous ceux qui le fréquentent, les malades, les visiteurs comme le personnel soignant une enrichissante expérience.

L'actuel Directeur du centre est le Professeur Grégoire Magloire GANSOU et tout le personnel ne ménage aucun effort pour établir le prestige de ce centre, prestige qui s'étend au-delà des frontières du pays.

2.1.1.1. Statut du Centre

Le CNHUP créé par décret n º 90-348 du 14 novembre 1990 portant attribution, organisation et fonctionnement, est classé comme organisme public spécialisé à caractère social jouissant d'une personnalité juridique et de la semi-autonomie financière. Par le décret n º 2014-527 du 25 août 2014, il a été érigé en centre hospitalier universitaire sous l'appellation de Centre National Hospitalier Universitaire de Psychiatrie de Cotonou (CNHUP-C).

2.1.1.2. Localisation du centre

Le CNHUP de Cotonou est situé dans le 12ème arrondissement de la ville de Cotonou à Fidjrossè, précisément dans le quartier Fiyégnon, deuxième rue à gauche après la pharmacie "La Madone " ou troisième rue à gauche après " Sun Beach Hôtel " en direction de la plage.

2.1.1.3. Les objectifs et activités du centre

Le CNHUP de Cotonou s'impose de nos jours comme l'unique hôpital universitaire public spécialisé en psychiatrie au Bénin dans la prise en charge des malades mentaux et se fixe de nobles objectifs tels que : l'accueil, la prise en charge de toute personne souffrant de maladie mentale ou encore à l'état latent en donnant des soins essentiels pour la restauration d'un bon état de santé mentale dans le respect des normes et de l'éthique médicale.

Il a pour activité le traitement ainsi que la réinsertion sociale des malades mentaux et de ceux souffrant des troubles psychosociaux (toxicomanie, alcoolisme). A ces activités, viennent s'ajouter l'activité de réinsertion sociale et d'expression artistique (ARSEA) et la psychothérapie.

Le centre dispose d'une Unité de Soins pour les Toxicomanes (UST).

2.1.1.4. Les ressources du centre

2.1.1.4.1. Ressources humaines

Le personnel de santé est composé de :

- un Maître de Conférence Agrégé en psychiatrie qui est le directeur du centre
- 02 médecins psychiatres ;
- 04 techniciens supérieurs en santé mentale ;
- 04 psychologues cliniciens ;
- 05 infirmiers (01 Infirmier Diplômé d'Etat et 04 brevetés)

- 02 techniciens de laboratoire ;
- 03 aides-pharmacie et 03 aides-soignants ;
- 04 secrétaires ;
- 08 agents d'entretien et de service.

Le centre reçoit les médecins en formation pour leur Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES), les étudiants en 4ème année de Médecine, les étudiants infirmiers, en psychologie et les éducateurs spécialisés.

2.1.1.4.2. Ressources matérielles

Le centre dispose de 05 blocs d'hospitalisation (ABCDE) qui accueillent les patients soutenus par la famille et ceux à la charge du centre appelés les ‘‘Raffles’’. Il est équipé de 120 lits d'hospitalisation dont 12 à l'UST Les toilettes sont disponibles au niveau de chaque bloc. Il dispose également de 04 salles de consultation ; une salle d'urgence ; une salle d'attente pour les patients ; une salle de garde pour les stagiaires et une autre pour les professionnels ; une salle de fête ; une bibliothèque ; une salle de staff ; une salle de psychothérapie ; un bâtiment administratif composé du bureau du directeur, du secrétaire particulier du directeur, du C/SAAE ; du laboratoire ; du bureau du secrétaire administratif ; du service social ; d'une salle de soins.

2.1.1.4.3. Ressources financières

Le centre dispose de deux sources de financement que sont : les ressources allouées chaque année par l'état et les fonds propres du centre.

Les fonds alloués par l'état concourent à l'alimentation des patients, l'acquisition des fournitures de bureau ; des réactifs de laboratoire ; des matériaux médicotechniques ; la maintenance du matériel roulant. Les fonds sanitaires d'indigence qui permettaient au centre de faire une prise en charge systématique des malades Raffles a été supprimé en 2016 et remplacé par le fond d'assurance du renforcement du capital humain (FARCH) en 2017.

Les ressources propres du centre proviennent des différentes prestations telles que : consultations médicales et paramédicales ; contrôle médical ; l'hospitalisation dans les divers pavillons ; les analyses paracliniques ; les frais de session des médicaments ; de solutés et diverses autres prestations tarifiées. Les ONG, les donateurs et autres partenaires apportent des dons en nature et en espèce pour le bien-être social des pensionnés du centre.

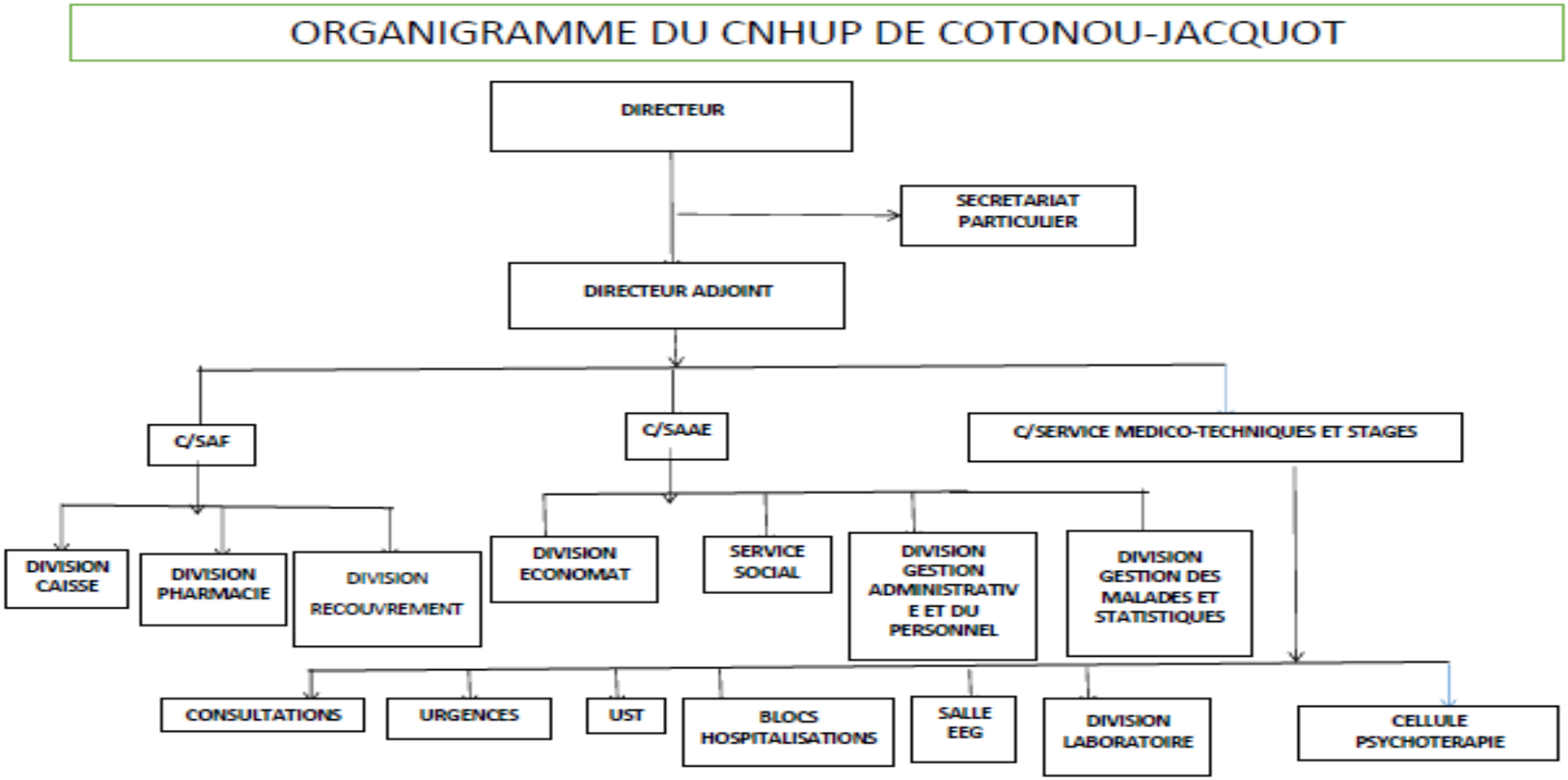


Figure 9 : Organigramme du CNHUP de Cotonou [54]

2.2. Méthodes d'étude

2.2.1. Nature et période d'étude

Il s'est agi d'une étude longitudinale (cohorte) prospective à visée descriptive et analytique qui s'est déroulée sur une période de 5 mois allant du 08 août au 20 décembre 2019.

2.2.2. Population d'étude

Elle était constituée de patients suivis au Centre National Hospitalier et Universitaire de Psychiatrie de Cotonou (CNHUP-C).

2.2.3. Critères d'éligibilité

- **Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans notre étude, tous les patients :

- des deux sexes ;
- âgés de plus de 18 ans ;
- chez qui un traitement par psychotrope allait être initié ;
- ou qui n'avaient pas pris de psychotrope au cours des 3 précédents mois ;
- ayant donné un consentement libre et éclairé pour participer à l'étude.

- **Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus dans l'étude, les patients :

- ayant refusé l'entretien et l'examen ;
- porteurs d'une affection cardiovasculaire connue ou dépistée avant la mise sous traitement : Hypertension artérielle, Hypotension orthostatique, troubles du rythme cardiaque, toute cardiomyopathie.

- **Critères d'exclusion**

Les patients n'ayant pas honoré au moins 1 rendez-vous de suivi ont été exclus de l'étude.

2.2.4. Sélection de la population d'étude

- **Méthode de sélection**

Nous avons procédé à un recensement exhaustif de tous les patients répondant à nos critères d'inclusion au cours de la période d'étude.

2.2.5. Taille de la population d'étude

Elle a été rapportée au nombre de patients recensés au cours de la période d'étude.

2.2.6. Variables

2.2.6.1. Variable dépendante

C'est la survenue de modifications cardiovasculaires à deux modalités : oui ou non, après la mise sous traitement.

- Cliniques : Pression Artérielle Elevée (PAE), Hypotension artérielle Orthostatique (HO), Hypertension artérielle Orthostatique (HTO), tachycardie,
- Electrocardiographiques : un QT long ou un QT court, une anomalie spécifique de la repolarisation.

2.2.6.2. Variables indépendantes

- Variables sociodémographiques (âge, sexe, profession), les facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, alcool, contraception hormonale chez la femme), les antécédents médicaux : diabète, asthme, drépanocytose.
- Les données anthropométriques : IMC, tour de taille.

- Les variables concernant le traitement : l'indication, les classes de psychotropes, la durée du traitement, la posologie et la voie d'administration.
- Les données biologiques initiales : cholestérolémies (total, HDL, LDL), triglycéridémie, ionogramme sanguin (kaliémie, natrémie, calcémie, magnésémie), créatininémie, transaminases hépatiques (ASAT, ALAT).

2.2.6.3. Opérationnalisation des variables

- **Anomalies cliniques cardiovasculaires**
  - Tachycardie : Fréquence cardiaque ≥ 100 battements/minute,
  - Hypotension artérielle orthostatique : diminution de la Pression Artérielle Systolique (PAS) d'au moins 20 mmHg et/ou de la Pression Artérielle Diastolique (PAD) d'au moins 10mmHg survenant dans les 3 minutes suivant un passage de la position couchée ou assise à la position debout.
  - Hypertension artérielle orthostatique : augmentation de la Pression Artérielle Systolique d'au moins 20 mmHg dans les 3 minutes suivant un passage de la position couchée ou assise à la position debout.
  - Pression artérielle élevée : PAS ≥ 140 et/ou PAD ≥ 90 mmHg ou PA ≤ 140/90 mmHg sous traitement antihypertenseur pour une mesure effectuée après au moins 15 minutes de repos, en position assise. Nous avons calculé la moyenne de trois mesures assises ou couché pour déterminer les Pressions Artérielles Systoliques et Diastoliques assises.
- **Anomalies ECG**
  - Intervalle QT
    - La durée de l'intervalle QT a été déterminée automatiquement à partir de l'analyse de l'électrocardiographe.
    - QT long a été défini par un QT > 450 Msec chez l'homme et > 470 Msec chez la femme.

- Le QTc court a été défini par un QTc < 360 Msec chez l'homme et < 370 Msec chez la femme.

➢ Les anomalies de la repolarisation

Elles ont été définies par toute anomalie spécifique de la repolarisation systématisée.

- La lésion sous-endocardique : sous-décalage horizontal ou avec pente oblique descendante du segment ST.
- La lésion sous-épicardique : sus-décalage du segment ST.
- L'ischémie sous épicardique : onde T négative et symétrique.
- L'ischémie sous endocardique : onde T anormalement ample, pointue et symétrique.
- Onde Q de nécrose : de durée ≥ 0,03s et de profondeur ≥ 0,1 mV (typiquement > 1/3 de l'onde R) observée dans au moins deux dérivations contiguës.
- Les séquelles de nécrose : onde QS ou aspect QS qui est une onde Q non suivie par une onde R.

- **Les facteurs de risque cardiovasculaires**
  - ➢ Tabac : Tabagisme actif ou sevrage inférieur à 1an. Sa consommation a été évaluée par le calcul du nombre de paquet-année (PA) :

    $PA = \frac{\text{nombre de tiges par jour}}{20} \times \text{nombre d'années.}$
  - ➢ L'alcool : un petit verre de bière locale correspond à 10g d'alcool.
  - ➢ L'IMC a été calculé par la formule : Masse (Kg) / taille² (m).

Tableau VII : Classes d'IMC selon l'OMS

IMC (Kg/m^2)	Interprétation (d'après l'OMS)
Moins de 16,5	Dénutrition
16,5 à 18,5	Maigreur
18,5 à 25	Corpulence normale
25 à 30	Surpoids
30 à 35	Obésité modérée
35 à 40	Obésité sévère
Plus de 40	Obésité morbide ou massive

- Le tour de taille normal : ≤ 88 cm chez la femme et ≤ 102 cm chez l'homme.
- Diabète : glycémie à jeun ≥ 1,26 g/l sur deux prélèvements veineux consécutifs ou glycémie ≥ 2g/l chez un patient présentant des signes cliniques de diabète.
- Hypercholestérolémie : cholestérol total ≥ 2,4 g/l, LDL cholestérol ≥ 1,3 g/l ou HDL cholestérol ≤ 0,4 g/l chez l'homme et ≤ 0,5 g/l chez la femme.
- La contraception hormonale chez la femme.

- **Les classes de psychotropes** auxquelles nous nous sommes intéressés sont les suivants : neuroleptiques, antidépresseurs et normothymiques.

2.2.7. Collecte des données

2.2.7.1. Méthode de collecte

Les méthodes qui ont été employées sont :

- l'exploitation documentaire ;
- l'entretien structuré enquêteur-enquêté ;
- la mesure des paramètres : prise de données anthropométriques et examen physique ;
- la réalisation et l'interprétation de l'électrocardiogramme de repos.

2.2.7.2. Outils de collecte de données

Pour la collecte de données, nous avons utilisé les outils suivants :

- une fiche d'enquête préétablie ;
- un électrocardiographe CARDIOTOUCH 3000 BIONET® ;
- un tensiomètre électronique OMRON® M3 ;
- un pèse-personne ;
- une toise ;
- un mètre ruban.

2.2.7.3. Equipe de Collecte

Le recrutement des patients, l'examen physique et la réalisation des électrocardiogrammes ont été effectués par nous-mêmes après une période de formation et sous la supervision de nos maîtres. Un médecin cardiologue s'est chargé de l'interprétation des électrocardiogrammes.

La collecte de données a été réalisée avec l'accompagnement de deux médecins psychiatres.

Le test des outils de collecte a été effectué au CNHUP de Cotonou les 06 et 07 août 2019.

2.2.7.4. Déroulement de l'étude

L'étude s'est déroulée en plusieurs étapes pouvant être résumées comme en 3 grandes phases.

- Une phase préparatoire qui s'est déroulée du 08 juillet au 07 août 2019.
  Cette première phase nous a permis d'acquérir des compétences et maitriser les outils nécessaires à la réalisation de l'étude. Elle a constitué en :
  - stage d'initiation à la recherche des facteurs de risque cardiovasculaire, réalisation d'examen physique, de l'électrocardiogramme ;
  - l'initiation aux normes d'assurance qualité et la familiarisation avec les procédures du centre ;
  - l'élaboration de notre feuille de route, l'édition des fiches des fiches de collecte.

Cette étape s'est achevée par la réalisation du pré test qui a permis de corriger les insuffisances pour un meilleur déroulement de l'étude.

- Ensuite, la phase de collecte de données au cours de laquelle, nous avons procédé au recrutement exhaustif des patients reçus en consultation, ceux admis aux urgences ainsi que ceux en hospitalisation au CNHUP-C et respectant nos critères d'inclusion, en leur exposant la nature et les implications de leur participation à notre étude, en vue de l'obtention de leur consentement.

Les données de l'interrogatoire ont été recueillies lors d'une interview tête à tête et consignées sur la fiche d'enquête. Les données manquantes ainsi que les données concernant le diagnostic et la prise en charge du patient ont été recherchées dans les dossiers des patients.

L'interrogatoire a été suivi de la prise de paramètres anthropométriques et de la réalisation d'un électrocardiogramme avant le début du traitement. Les données électrocardiographiques ont été calculées automatiquement (rythme, PR, QRS, QT…). Chez certains patients agités, l'examen n'a pu être réalisé qu'après l'administration d'un traitement d'urgence et parfois après une période de contention physique.

Après le premier examen, un rendez-vous a été programmé en nous référant au rythme de suivi du patient par son médecin traitant :

- à 2 semaines de traitement (S2) ;
- à 6 semaines de traitement (S6) ;
- et à 10 semaines de traitement (S10) ;

La veille ou le jour du rendez-vous, le patient ou son parent est joint par appel téléphonique pour un rappel.

Les ECG étaient envoyés au fur et à mesure après scannage au médecin cardiologue pour l'interprétation. Les résultats ont été consignés sur la fiche d'enquête.

- Enfin, la dernière étape de l'étude a constitué au traitement des données recueillies et à la rédaction de ce document.

2.2.7.5. Traitement des données

La conception du masque de données et la saisie des données ont été réalisées grâce au Logiciel Epi-data version 3.1.

Après la saisie, nous avons procédé à l'apurement des données qui nous a permis d'éliminer les données aberrantes. L'analyse des données a été effectuée à l'aide des logiciels R Version 3.5.1 et STATA version 15.

Le logiciel Microsoft Excel version 2016 a été utilisé pour l'organisation des données sous forme de tableaux et l'illustration des graphiques.

Pour décrire la population d'étude, des moyennes ont été exprimées pour les variables quantitatives et des proportions pour les variables qualitatives. La comparaison des proportions a été effectuée à l'aide des tests du Chi 2 et de Fisher exact.

L'incidence cumulée pour chaque anomalie cardiovasculaire cible correspondait : au nombre nouveaux de cas de cette anomalie pendant la période de suivi (n) rapporté à la population à risque (P), soit : **Incidence cumulée = n/P** [55].

La population à risque correspondait à : (P0+P1) /2 ; P0 correspondait à la population initiale indemne d'anomalie et P1 à la population finale ou population résiduelle qui est la population suivie jusqu'à la dernière visite et qui n'a pas présenté l'anomalie cible.

Le taux d'incidence correspondait au nombre de cas pendant la période de suivi (n) rapporté au **nombre de personne-temps à risque.**

Taux d'incidence= n/ nombre de personne-temps à risque.

Les perdus de vue ayant présenté au moins une anomalie cardiovasculaire au cours du suivi ont été considérés comme des cas. Nous avons fait une hypothèse de biais maximum pour ceux n'ayant pas présenté d'anomalie cardiovasculaire cible au dernier suivi. Ils ont été considérés comme indemnes de modifications cardiovasculaires.

Le risque relatif (RR) a été calculé pour estimer la force d'association entre la survenue d'anomalie cardiovasculaire cible et chaque variable indépendante.

Une p-value inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative pour tous nos tests.

2.2.8. Considérations éthiques

Notre étude a été menée avec l'accord du Directeur du CNHUP de Cotonou et le consentement libre et éclairé des patients inclus. Les données ont été collectées dans la confidentialité et le respect de la personne humaine. L'exploitation des résultats a été faite sous anonymat et ne sera préjudiciable à aucun participant.

2.2.9. Contraintes et difficultés

Au cours de notre travail, nous avons été surtout confronté à une difficulté de suivi des patients liée à l'absence de nombreux patients aux rendez-vous fixés. Les principales raisons évoquées étaient les difficultés d'accès financier et géographique par faute de moyens de transport.

Une autre difficulté a été celle de réaliser un bon entretien et un examen chez les patients agités admis en urgence. Ces patients ont pu être examinés après un traitement d'urgence.

3. Résultats

Au cours de la période du 08 août au 08 octobre 2019, 141 nouveaux patients ont été admis au CNHU P de Cotonou.

N'ont pu être inclus dans l'étude, 73 patients :

- car ayant refusé l'entretien et l'examen ;
- car porteurs d'une affection cardiovasculaire connue ou dépistée avant la mise sous traitement.

Quatorze patients évalués initialement ont été exclus car n'ont pu être revus au moins une fois durant la période d'étude.

La taille de la population d'étude était de 54 patients au final.

Tous les patients n'ont pu être revus aux rendez-vous de contrôle. La taille de la population était subséquemment variable d'un rendez-vous à un autre :

- 54 patients à 2 semaines de traitement ;
- 37 patients à 6 semaines de traitement ;
- 19 patients à 10 semaines de traitement.

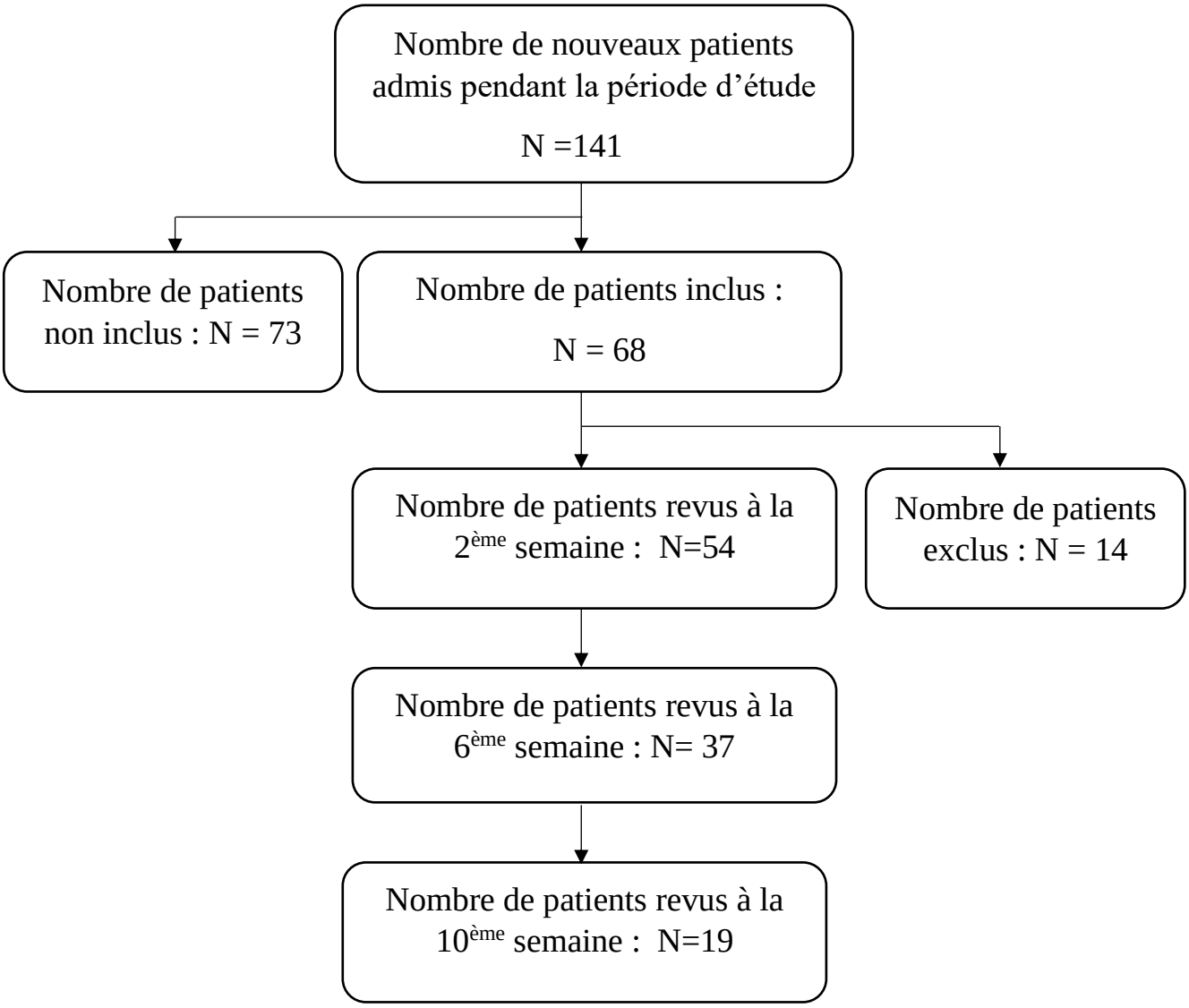


Figure 10 : Diagramme de flux des patients admis au CNHUP de Cotonou du 08 août au 08 octobre 2019

3.1. Description des patients inclus

3.1.1. Caractéristiques sociodémographiques de la population

3.1.1.1. Age et sexe

- **L'âge**

L'âge moyen était de 35,8 ± 12,9 ans avec des extrêmes de 18 et 65 ans. Plus de la moitié des patients (61,1%) étaient de la tranche d'âge de [18-39] ans.

La figure 11 présente la répartition des patients suivis, selon la tranche d'âge.

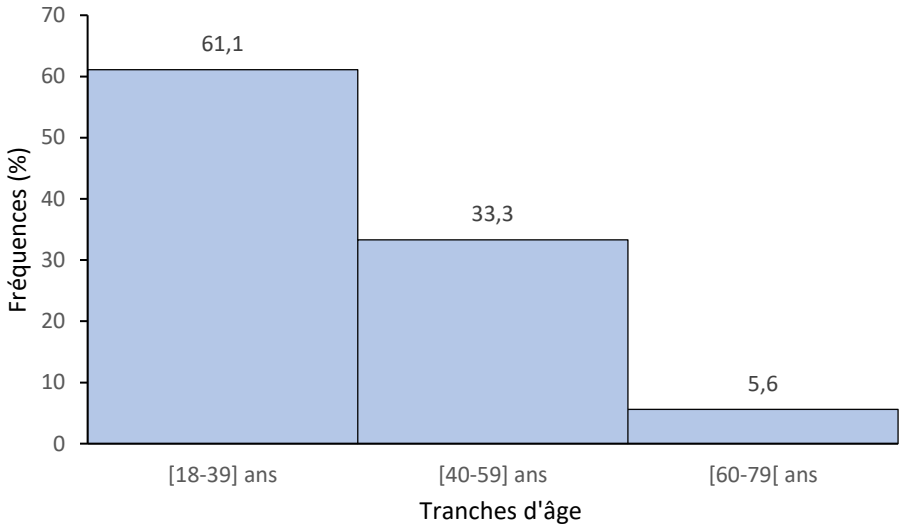


Figure 11 : Répartition des patients mis sous psychotropes en fonction de la tranche d'âge (CNHUP de Cotonou, 2019).

- **Le sexe**

Parmi les patients suivis, une prédominance masculine 61,1 % (n=33) a été notée avec une sex-ratio de 1,57.

3.1.1.2. Situation matrimoniale, religion et profession

Le tableau VIII représente la répartition des patients suivis en fonction de la situation matrimoniale, de la confession religieuse et de la profession.

Les célibataires étaient les plus nombreux à 74,1% (n= 40) et la majorité étaient commerçants 35,2 % (n= 40).

Tableau VIII : Présentation des patients mis sous psychotropes en fonction de la situation matrimoniale, de la confession religieuse et de la profession (CNHUP de Cotonou, 2019).

	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Situation matrimoniale		
Célibataire	40	74,1
Marié/en couple	13	24,1
Veuf (ve)	1	1,8
Religion		
Musulmane	14	25,9
Chrétienne	38	70,4
Animiste	2	3,7
Profession		
Commerçant	19	35,2
Employé ou fonctionnaire	9	16,7
Etudiant ou apprenti	8	14,8
Artisan	2	3,7
Ménagère	2	3,7
Retraité	2	3,7
Sans emploi	12	22,2

3.1.1.3. Mode de suivi

Les patients ont été hospitalisés dans la majorité des cas : 62,7 % (n=34).

La durée moyenne d'hospitalisation était de 27,2 ± 20,4 jours avec des extrêmes de 8 et 72 jours.

3.1.2. Antécédents des patients

3.1.2.1. Antécédents familiaux

Un antécédent de maladie cardiovasculaire (Infarctus Du Myocarde, Accident Vasculaire Cérébral avant 55 ans pour le père ou 65 ans pour la mère, mort subite inexpliquée) chez un parent du premier degré a été signalé par 15 % (n=8) des patients.

3.1.2.2. Antécédents personnels

Un médicament psychotrope avait déjà été pris une fois par 29,6 % des patients et arrêté depuis un délai minimum de 3 mois.

La consommation de substances psychoactives a été rapportée chez 13 patients, soit un pourcentage de 24,1 %. Il s'agissait de : Marijuana 11,1 % (n=6), de Cocaïne 11,1 % (n=6) et de Tramadol 1,9 % (n=1).

3.1.2.3. Facteurs de risque cardiovasculaire

- **Diabète**

Dans l'échantillon, aucun cas de diabète n'a été retrouvé.

- **Consommation de Tabac et d'alcool**

Au cours des 12 mois précédant l'étude, 20,4 % (n=11) des patients ont consommé du tabac avec une estimation allant de 0,3 à 10 paquets années.

Une proportion de 33,3% (n=18) ont consommé de l'alcool dont 5,5 % de manière quotidienne.

- **Excès pondéral**

Le tableau IX présente la répartition des patients suivis suivant les classes d'IMC et le tour de taille. L'obésité abdominale était retrouvée chez 24,1 % (n=13) et l'obésité centrale chez 5,6 % (n=3) des patients.

Tableau IX : Répartition des patients mis sous psychotropes suivant les classes d'IMC et le tour de taille à l'état initial (CNHUP de Cotonou, 2019).

	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Classes d'IMC (Kg/m2)		
Maigreur	11	20,3
Normal	30	55,6
Surpoids	10	18,5
Obésité modérée	0	0,0
Obésité sévère	3	5,6
Tour de taille normal (cm)		
Normal	41	75,9
Elevé	13	24,1
Total	54	100,0

Tour de taille normal homme : ≤ 102 cm ; tour de taille normal femme : ≤ 88 cm

- **Pression artérielle avant la mise sous traitement**

La pression artérielle systolique moyenne était de 111,6 ± 13,5 mmHg. La pression artérielle diastolique moyenne était de 72,2 ± et 10,1 mmHg.

Le tableau X présente la répartition des pressions artérielles initiales suivant la classification de l'OMS.

Tableau X : Classification des pressions artérielles initiales des patients mis sous psychotrope (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Optimale	38	70,4
Normale	11	20,4
Normale haute	5	9,2
Total	54	100,0

Optimale : PAS < 120 et/ou PAD < 80 mmHg ; Normale : PAS = [120-129] et/ou PAD = [80-84] mmHg ; Normale haute : PAS = [130-139] et/ ou PAD = [85-89] mmHg.

3.1.3. Aspect de l'électrocardiogramme de base

3.1.3.1. Rythme sinusal

Tous les patients de l'échantillon avaient à l'état initial un rythme cardiaque sinusal régulier.

3.1.3.2. La fréquence cardiaque

Elle était de 86,3 ± 21,7 battements/min en moyenne avec des extrêmes de 56 et 152 battements/min.

3.1.3.3. Anomalies spécifiques de la repolarisation

Une proportion de 5,6 % (n=3) présentait une ischémie sous épicardique respectivement en inféroapicolatéral (n=1), en antéro-septal (n=1) et en latéral haut (n=1).

Une onde T plate a été retrouvée chez 9,3 % (n=5). Les territoires concernés étaient : inférieur (n=4) et inféroapicolatéral (n=1).

3.1.3.4. Troubles conductifs atrio-ventriculaires

Tous les patients avaient un intervalle PR normal, ≤ 200 Msec initialement.

3.1.3.5. Troubles conductifs intra-ventriculaires

Un bloc de branche droit incomplet a été retrouvé chez 3,7 % (n=2) des patients.

3.1.3.6. Intervalle QTc

La moyenne du QTc dans l'échantillon était de 423,5 ± 37,7 Msec.

Elle était de 426,1 ± 37,7 Msec chez les hommes et de 420,2 ± 38,4 Msec chez les femmes.

- **Indications thérapeutiques**

Les troubles psychotiques aigus constituaient la première indication thérapeutique 24,1% (n=13), suivis du trouble dépressif et de la pharmacopsychose dans les mêmes proportions (20,4% avec n=11).

Tableau XI : Recensement des indications de traitement chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Trouble psychotique aigu	13	24
Trouble dépressif	11	20,4
Pharmacopsychose	11	20,4
Schizophrénie	8	14,8
Trouble anxieux	5	9,3
Trouble délirant chronique	5	9,3
Troubles bipolaires	1	1,8
Total	54	100

3.2 Description des thérapeutiques utilisées

3.2.1. Nombre de molécules utilisées

Plusieurs molécules étaient généralement prescrites. Plus de 4 patients sur 5 recevaient au moins deux molécules simultanément.

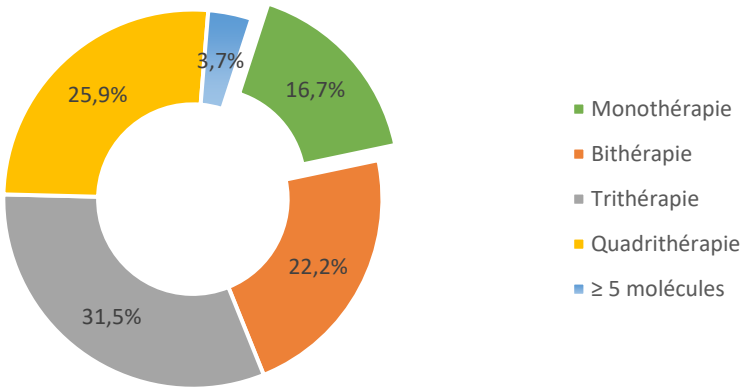


Figure 12 : Nombre de psychotropes utilisés chez les patients suivis (CNHUP de Cotonou, 2019)

3.2.2. Classes de psychotropes, molécules, dosages, fréquences d'utilisation et voie d'administration

Presque la totalité des molécules étaient prescrites par voie orale. La voie injectable intramusculaire a été utilisée uniquement pour les neuroleptiques retards : Modécate retard et Haldol décanoas.

Les tableaux XII et XIII présentent les différentes molécules utilisées par classes thérapeutiques.

Tableau XII : Nombre de psychotropes utilisés chez les patients suivis (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Effectif (n)	Pourcentage (%)	Dosage (mg)
Neuroleptiques (88,9 %)			
Rispéridone	14	25,9	2
Olanzapine	3	5,6	10
Triapride	1	1,9	100
Pipampérone	1	1,9	40
Loxapine	2	3,7	50
Lévomépromazine	3	5,6	25 – 100
Pipotiazine	1	1,9	100
Chlorpromazine	34	63	50-100
Halopéridol	16	29,6	5
Modécate retard	9	16,7	50
Haldol décanoas	4	7,4	50
Antidépresseurs (25,9%)			
Amitriptyline	8	14,8	25-50
Fluoxétine	3	5,6	20
Imipramine	1	1,9	25
Clomipramine	1	1,9	25
Sertraline	1	1,9	50
Normothymique (29,6 %)			
Carbamazépine	16	29,6	200 et 400

Tableau XIII : Autres classes de psychotropes utilisées : benzodiazépines, anxiolytiques et hypnotiques (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Effectif (n)	Pourcentage (%)	Dosage (mg)
Benzodiazépines (22,2 %)			
Prazépam	2	3,7	10 et 20
Mexazolam	2	3,7	1
Oxazépam	2	3,7	50
Diazépam	2	3,7	5
Bromazépam	1	1,9	6
Lorazepam	3	5,6	2,5
Anxiolytiques (3,7%)			
Clorazépate	1	1,9	10
Etifoxine	1	1,9	50
Hypnotique (20,4%)			
Prométhazine	11	20,4	25

3.2.3. Autres thérapeutiques utilisées

En dehors des psychotropes, d'autres médicaments comme les correcteurs du syndrome extrapyramidal étaient utilisés (33,3%). En outre, une supplémentation vitaminique a été prescrite chez 11,1 % des patients (n=6).

Certains patients : 27,8 % (n=15) ont bénéficié d'une psychothérapie en plus de leur traitement médicamenteux.

Tableau XIV : Autres thérapeutiques utilisées (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Supplémentation vitaminique	6	11,1
Psychothérapies	15	27,8
Correcteurs du syndrome extrapyramidal		
Trihexyphénidyle Tropatépine Bipéridène Anétholtrithione	18	33,3

3.3. Incidence des modifications cardiovasculaires

3.3.1. Les anomalies cardiovasculaires chez les patients suivis

Le nombre de cas de modifications cardiovasculaires observées par délai de suivi après la mise sous traitement est présenté dans le tableau XV. Ce dénombrement ne tient pas compte du caractère incident de ces modifications.

Tableau XV : Répartition des anomalies cardiovasculaires selon le délai de suivi (CNHUP de Cotonou, 2019)

	S2	S6	S10	
	N	n	n	Total
Pression artérielle élevée	3	3	1	7
Hypotension orthostatique	6	2	3	11
Hypertension orthostatique	4	6	3	13
QTc allongé	9	9	3	21
Anomalie spécifique de la repolarisation	4	2	2	8
Tachycardie	24	15	8	47
Total	50	37	20	107

S2 : 2ème semaine de suivi ; S6 : 6ème semaine de suivi ; S10 : 10ème semaine de suivi.

3.3.2. Incidence des modifications cardiovasculaires

Les cas incidents d'anomalies cardiovasculaires en fonction du délai d'apparition après la mise sous traitement, sont répartis dans le tableau XVI.

Tableau XVI : Répartition des cas incidents d'anomalies cardiovasculaires en fonction du délai de survenu (CNHUP de Cotonou, 2019)

	S2	S6	S10	Total
	N	n	n	
Pression artérielle élevée	3	2	1	6
Hypotension orthostatique	5	0	2	7
Hypertension orthostatique	4	6	2	12
QTc allongé	6	4	0	10
Anomalie spécifique de la repolarisation	2	2	2	6
Tachycardie	9	1	5	15
Total	29	15	12	--

S2 : 2ème semaine de suivi ; S6 : 6ème semaine de suivi ; S10 : 10ème semaine de suivi.

3.3.3. Incidence cumulée par types d'anomalies

La figure 12 décrit les incidences cumulées des anomalies cardiovasculaires chez les patients suivis. La tachycardie, l'hypertension artérielle orthostatique et l'allongement du QTc étaient les plus fréquents avec des proportions respectives de 75,0 % (n= 15) ; et 44,4 % (n= 12) et 32,8 % (n= 10).

L'hypotension artérielle orthostatique est survenue chez 7 patients pour une incidence cumulée de 19,2 %. Aucun patient n'a présenté nouvellement un QT court durant la période d'étude.

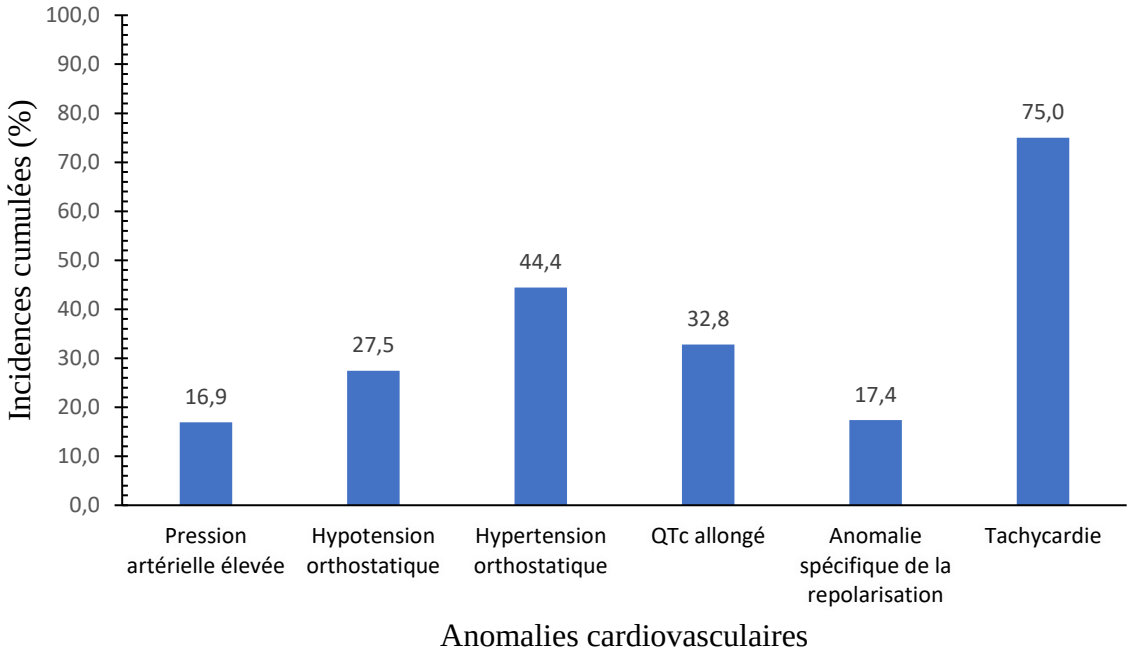


Figure 13 : Incidences cumulées des anomalies cardiovasculaires observées chez les patients sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

3.3.4. Taux d'incidence des modifications cardiovasculaires

Le nombre de patients-temps à risque au cours de la période d'étude était de 332 patients-semaine.

La figure 13 décrit les taux d'incidences des anomalies cardiovasculaires chez les patients suivis. La tachycardie, l'hypertension artérielle orthostatique et le QTc allongé avaient les taux les plus élevés respectivement de 4,5 ; 3,6 et 3,0 pour 100 patients-semaine.

L'hypotension artérielle orthostatique avait un taux d'incidence de 2,1 pour 100 patients-semaine.

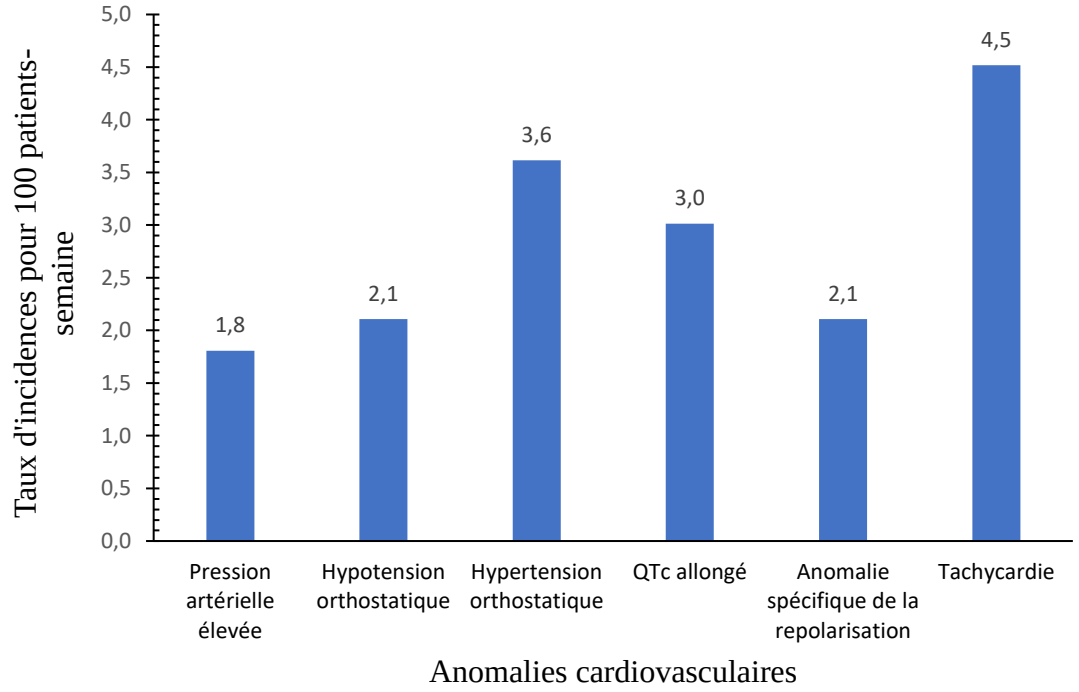


Figure 14 : Taux d'incidences des anomalies cardiovasculaires observées chez les patients sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

3.4. Facteurs associés à la survenue des modifications cardiovasculaires

3.4.1. Facteurs associés à la survenue de la Pression Artérielle Elevée (PAE)

3.4.1.1. Relation entre la survenue de la PAE et les facteurs sociodémographiques

Les informations relatives à l'association entre la survenue de la PAE et les facteurs sociodémographiques sont résumées dans le tableau XVII.

Aucune association significative n'a été observée entre la survenue de la PAE et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous psychotropes.

Tableau XVII : Relation entre la survenue de la PAE et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue PAE		RR	IC95 %	p-value
		Oui n (%)	Non n (%)			
Age						
≥ 40 ans	21	0 (0,0)	21 (100,0)	--	--	0,767
< 40 ans	33	6 (18,2)	27 (81,82)	--	--	
Sexe						
Masculin	33	3 (9,1)	30 (90,9)	--	--	0,882
Féminin	21	3 (14,3)	18 (85,7)	0,28	[0,0-2,5]	
Profession						
Travailleurs	38	5 (13,2)	33 (86,8)	2,7	[0,5-15,1]	0,417
Non travailleurs	16	1 (6,3)	15 (93,7)	--	--	
Mode de suivi						
Hospitalisé	34	3 (8,8)	31 (91,2)	--	--	0,803
Ambulatoire	20	3 (15,0)	17 (85,0)	1,8	[0,3-10,0]	

3.4.1.2. Relation entre la survenue de la PAE et les facteurs de risque comportementaux

Aucune association significative n'a été observée entre la survenue de la PAE et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes.

Tableau XVIII : Relation entre la survenue de la PAE et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue PAE				
		Oui	Non			
		n (%)	n (%)	RR	IC95 %	p-value
Tabac						
Oui	11	6 (14,0)	37 (86,0)	--	--	0,312
Non	43	0 (0,0)	11 (100,0)	--	--	
Alcool						
Oui	18	3 (8,3)	33 (91,7)	2,2	[0,4-12,2]	0,646
Non	36	3 (16,7)	15 (83,3)	--	--	
Substances psychoactives						
Oui	13	1 (7,7)	12 (92,3)	0,58	[0,0-5,5]	0,634
Non	41	5 (12,5)	36 (87,5)	--	--	

3.4.1.3. Relation entre la survenue de la PAE et les données anthropométriques des patients

Aucune association significative n'a été observée entre la survenue de la PAE et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes.

Tableau XIX : Relation entre la survenue de la PAE et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue PAE		RR	IC95 %	p-value
		Oui n (%)	Non n (%)			
IMC						
Surpoids/ obésité	13	3 (23,1)	10 (76,9)	3,8	[0,7-21,8]	0,285
Normal	41	3 (7,3)	38 (92,7)	--	--	
Tour de taille						
Elevé	9	4 (44,4)	5 (55,6)	2,9	[0,5-19,1]	0,882
Normal	45	2 (8,9)	41 (91,1)	--	--	

3.4.1.4. Relation entre la survenue de la PAE et les classes de psychotropes utilisées

Une association significative a été retrouvée entre la survenue de la PAE et le traitement par antidépresseurs. Les patients traités par au moins un antidépresseur ont un risque de survenue de la PAE de 21,6 fois plus élevé par rapport aux autres (IC95%= [2,2-208,9]).

Tableau XX : Relation entre la survenue de la PAE et les classes de psychotropes utilisées (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue PAE		RR	IC95 %	p-value
		Oui n (%)	Non n (%)			
Neuroleptique						
Oui	48	5 (10,4)	43 (89,6)	0,6	[0,1-6,0]	0,646
Non	6	1 (16,7)	5 (83,3)	--	--	
Antidépresseur						
Oui	14	5 (35,7)	9 (64,3)	21,6	[2,2-208,9]	**0,007**
Non	40	1 (2,5)	39(97,5)	--	--	
Normothymique						
Oui	16	1 (6,3)	15 (93,7)	0,4	[0,0-3,9]	0,454
Non	38	5 (13,2)	33 (86,8)	--	-	

3.4.2. Facteurs associés à la survenue de la tachycardie

3.4.2.1. Relation entre la survenue de la tachycardie et les facteurs sociodémographiques chez les patients suivis

Une association significative a été observée entre la survenue de la tachycardie et la situation professionnelle des patients.

Les non travailleurs ont 6,9 fois plus de risque de développer une tachycardie par rapport aux travailleurs (IC95 % [1,8-25,6]).

Tableau XXI : Relation entre la survenue de la tachycardie et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue tachycardie		RR	IC95 %	p-value
		Oui n (%)	Non n (%)			
Age						
≥ 40 ans	21	7 (33,3)	14 (66,7)	0,7	[0,2-2,5]	0,467
< 40 ans	33	8 (24,2)	25 (75,8)	--	--	
Sexe						
Masculin	33	12 (36,4)	21 (63,6)	--	--	0,145
Féminin	21	3 (14,3)	18 (85,7)	1,06	[0,3-3,6]	
Profession						
Travailleurs	38	6 (15,8)	32 (84,2)	--	--	**0,002**
Non travailleurs	16	9 (56,3)	7 (43,7)	6,9	[1,8-25,6]	
Mode de suivi						
Hospitalisé	34	8 (23,5)	26 (76,5)	--	--	0,552
Ambulatoire	20	7 (35,0)	13 (65,0)	1,8	[0,5-5,9]	

3.4.2.2. Relation entre la survenue de la tachycardie et les facteurs de risque comportementaux chez les patients suivis

Aucune association significative n'a été observée entre la survenue de la tachycardie et les facteurs comportementaux chez les patients mis sous psychotropes.

Tableau XXII : Relation entre la survenue de la tachycardie et les facteurs comportementaux chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue tachycardie				
		Oui	Non			
		n (%)	n (%)	RR	IC95%	p-value
Tabac						
Oui	11	3 (27,3)	8 (72,7)	0,9	[0,2-4,3]	0,966
Non	43	12 (27,9)	31 (72,1)	--	--	
Alcool						
Oui	18	4 (22,2)	14 (77,8)	0,6	[0,2-2,4]	0,521
Non	36	11 (30,6)	25 (69,4)	--	--	
Substances psychoactives						
Oui	13	3 (23,1)	10 (76,9)	0,7	[0,2-3,0]	0,631
Non	41	12 (30,0)	28 (70,0)	--	--	

3.4.2.3. Relation entre la survenue de la tachycardie et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes

Aucune association significative n'a été observée entre la survenue de la tachycardie et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes.

Tableau XXIII : Relation entre la survenue de la tachycardie et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue tachycardie				
		Oui	Non			
		n (%)	n (%)	RR	IC95 %	p-value
IMC						
Normal	41	14 (34,2)	27 (65,8)	--	--	0,06
Surpoids/ obésité	13	1 (7,7)	12 (92,3)	0,2	[0,0-1,4]	
Tour de taille						
Elevé	9	1 (11,1)	8 (88,9)	0,3	[0,0-2,4]	0,221
Normal	45	14 (31,1)	31 (68,9)	--	--	

3.4.2.4. Relation entre la survenue de la tachycardie et les classes de psychotropes utilisées

Les patients traités par les thymorégulateurs ont 6,9 fois plus de risque d'avoir une tachycardie par rapport aux autres (IC95 % de [1,8-25,6]).

Tableau XXIV : Relation entre la survenue de la tachycardie et les classes de psychotropes utilisées (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue tachycardie		RR	IC95 %	p-value
		Oui n (%)	Non n (%)			
Neuroleptique						
Oui	48	15 (31,2)	33 (68,8)	--	--	0,107
Non	6	0 (0,0)	6 (100,0)	--	--	
Antidépresseur						
Oui	14	6 (42,9)	8 (57,1)	2,6	[0,6-9,1]	0,158
Non	40	9 (22,5)	31(77,5)	--	--	
Normothymique						
Oui	16	9 (5,3)	7 (43,7)	6,9	[1,8- 25,6]	**0,002**
Non	38	6 (15,8)	32 (84,2)	--	-	

3.4.3. Facteurs associés à la survenue de l'hypertension orthostatique (HTO)

3.4.3.1. Relation entre la survenue de l'HTO et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous psychotropes

Aucune association significative n'a été observée entre la survenue de l'HTO et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous psychotropes.

Tableau XXV : Relation entre la survenue de l'HTO et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue HTO		RR	IC95 %	p-value
		Oui n (%)	Non n (%)			
Age						
≥ 40 ans	21	2 (9,5)	19 (90,5)	0,25	[0,0-1,4]	0,099
< 40 ans	33	10 (30,3)	23 (69,7)		--	
Sexe						
Masculin	33	9 (27,3)	24 (72,7)	--	--	0,329
Féminin	21	3 (14,3)	18 (85,7)	0,5	[0,0-2,2]	
Profession						
Travailleurs	38	8 (21,1)	30 (78,9)	--	--	0,734
Non travailleurs	16	4 (25,0)	12 (75,0)	1,24	[0,2-5,8]	
Mode de suivi						
Hospitalisé	34	8 (23,5)	26 (76,5)	--	--	1
Ambulatoire	20	4 (20,0)	16 (80,0)	0,8	[0,2-3,7]	

3.4.3.2. Relation entre la survenue de l'HTO et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes

Aucune association significative n'a été observée entre la survenue de l'HTO et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes.

Tableau XXVI : Relation entre la survenue de l'HTO et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue HTO		RR	IC95%	p-value
		Oui n (%)	Non n (%)			
IMC						
Normal	41	12 (12,2)	29 (87,8)	--	--	0,049
Surpoids/ obésité	13	0 (0,0)	13 (100,0)	0	[0,0-0,97]	
Tour de taille						
Elevé	9	0 (0,0)	9 (100,0)	0	[0,0-1,1]	0,05
Normal	45	12 (26,7)	33 (73,3)	--	--	

3.4.3.3. Relation entre la survenue de l'HTO et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes

Aucune association significative n'a été observée entre la survenue de l'HTO et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes.

Tableau XXVII : Relation entre la survenue de l'HTO et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue HTO		RR	IC95%	p-value
		Oui n (%)	Non n (%)			
Tabac						
Oui	11	3 (27,3)	8 (72,7)	1,7	[0,2-7,6]	0,692
Non	43	9 (20,9)	34 (79,1)	--	--	
Alcool						
Oui	18	5 (27,8)	13 (72,2)	0,3	[0,3-7,1]	0,506
Non	36	7 (19,4)	29 (80,6)	--	--	
Substances psychoactives						
Oui	13	4 (30,8)	9 (69,2)	1,8	[0,3-8,7]	0,459
Non	41	8 (19,5)	33 (80,5)			

3.4.3.4. Relation entre la survenue de l'HTO et les classes de psychotropes utilisées

Tous les patients ayant eu une HTO étaient sous neuroleptiques, bien que cette association ne soit statistiquement significative.

Tableau XXVIII : Relation entre la survenue de l'HTO et les classes de psychotropes utilisées (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue HTO		RR	IC95 %	p-value
		Oui n (%)	Non n (%)			
Neuroleptique						
Oui	48	12 (25,0)	36 (75,0)	--	--	0,318
Non	6	0 (0,0)	6 (100,0)	--	--	
Antidépresseur						
Oui	14	2 (14,3)	12 (85,7)	0,5	[0,0-2,9]	0,709
Non	40	10 (25,0)	30 (75,0)	--	--	
Normothymique						
Oui	16	3 (18,8)	13 (81,2)	6,9	[0,1- 3,7]	1
Non	38	9 (23,7)	29 (76,3)	--	-	

3.4.4. Facteurs associés à la survenue de l'hypotension orthostatique (HO)

3.4.4.1. Relation entre la survenue de l'HO et les facteurs sociodémographiques

Une association avec le statut professionnel a été retrouvée. La survenue de l'HO est significativement plus élevée chez les non travailleurs.

Tableau XXIX : Relation entre la survenue de l'HO et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue HO				
		Oui	Non			
		n (%)	n (%)	RR	IC95 %	p-value
Age						
≥ 40 ans	21	1 (4,8)	20 (95,2)	0,2	[0,0-2,0]	0,152
< 40 ans	33	6 (18,2)	27 (81,8)		--	
Sexe						
Masculin	33	3 (9,1)	30 (90,9)	--	--	0,288
Féminin	21	4 (19,1)	17 (80,9)	0,6	[0,5-11,8]	
Profession						
Travailleurs	38	0 (0,0)	38 (100,0)	--	--	**0,000**
Non travailleurs	16	7 (43,8)	9 (56,2)	--	--	
Mode de suivi						
Hospitalisé	34	4 (11,8)	30 (88,2)	--	--	0,732
Ambulatoire	20	3 (15,0)	17 (85,0)	1,3	[0,3-6,2]	

3.4.4.2. Relation entre survenue de l'HO et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes

Aucune association significative n'a été observée entre la survenue de l'HO et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes.

Tableau XXX : Association entre la survenue de l'HO et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue HO		RR	IC95%	p-value
		Oui n (%)	Non n (%)			
Tabac						
Oui	11	2 (18,2)	9 (81,8)	1,7	[0,3-10,2]	0,563
Non	43	5 (11,6)	38 (88,4)	--	--	
Alcool						
Oui	18	1 (5,6)	17 (94,4)	0,3	[0,0-2,7]	0,251
Non	36	6 (16,7)	30 (83,3)	--	--	
Substances psychoactives						
Oui	13	2 (15,4)	11 (84,6)	1,3	[0,2-7,5]	0,789
Non	41	5 (12,2)	36 (87,8)			

3.4.4.3. Relation entre la survenue de l'HO et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes

Aucune association significative n'a été observée entre la survenue de l'HO et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes.

Tableau XXXI : Relation entre la survenue de l'HO et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue HO		RR	IC95%	p-value
		Oui n (%)	Non n (%)			
IMC						
Normal	41	5 (12,2)	36 (87,8)	--	--	0,765
Surpoids/ obésité	13	2 (15,4)	11 (84,6)	1,3	[0,2-7,7]	
Tour de taille						
Elevé	9	2 (22,2)	7 (77,8)	2,3	[0,4-14,2]	0,364
Normal	45	5 (11,1)	40 (88,9)	--	--	

3.4.4.4. Relation entre la survenue de l'HO et les classes de psychotropes utilisées

Tous les patients ayant eu une HO étaient sous neuroleptiques et normothymiques, bien que cette association ne soit pas statistiquement significative.

Tableau XXXII : Relation entre la survenue de l'HO et les classes de psychotropes utilisées (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue HO				
		Oui n (%)	Non n (%)	RR	IC95%	p-value
Neuroleptique						
Oui	48	7 (14,6)	41 (85,4)	--	--	0,316
Non	6	0 (0,0)	6 (100,0)	--	--	
Antidépresseur						
Oui	14	0 (0,0)	14 (100,0)	--	--	0,09
Non	40	7 (17,5)	33 (82,5)	--	--	
Normothymique						
Oui	16	7 (43,8)	9 (56,2)	--	--	0,962
Non	38	0 (0,0)	38 (100,0)	--	--	

3.4.5. Facteurs associés à la survenue du QTc allongé chez les patients mis sous psychotropes

3.4.5.1. Relation entre la survenue du QTc allongé et les facteurs sociodémographiques chez les patients suivis

Aucune association significative n'a été observée entre la survenue du QTc allongé et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous psychotropes.

Tableau XXXIII : Relation entre la survenue du QTc allongé et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue QTc allongé				
		Oui	Non			
		n (%)	n (%)	RR	IC95 %	p-value
Age						
≥ 40 ans	21	2 (9,5)	19 (90,5)	0,3	[0,1-1,7]	0,174
< 40 ans	33	8 (24,2)	25 (75,8)	--	--	
Sexe						
Masculin	33	7 (21,2)	26 (78,8)	--	--	0,522
Féminin	21	3 (14,3)	18 (85,7)	0,6	[0,1-2,7]	
Profession						
Travailleurs	38	6 (15,8)	32 (84,2)	--	--	0,426
Non travailleurs	16	4 (25,0)	12 (75,0)	1,8	[0,4-7,4]	
Mode de suivi						
Hospitalisé	34	7 (20,6)	27 (79,4)	--	--	0,609
Ambulatoire	20	3 (15,0)	17 (85,0)	0,7	[0,2-3,0]	

3.4.5.2. Relation entre la survenue du QTc allongé et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes

Aucune association significative n'a été observée entre la survenue du QTc allongé et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes.

Tableau XXXIV : Relation entre la survenue de l'allongement du QTc et les facteurs comportementaux chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue QTc allongé		RR	IC95 %	p-value
		Oui n (%)	Non n (%)			
Tabac						
Oui	11	2 (18,2)	9 (81,8)	0,9	[0,1-5,4]	0,974
Non	43	8 (18,6)	35 (81,4)	--	--	
Alcool						
Oui	18	3 (16,7)	15 (83,3)	0,8	[0,2-3,8]	0,804
Non	36	7 (19,4)	29 (80,6)	--	--	
Substances psychoactives						
Oui	13	3 (23,1)	10 (76,9)	1,4	[0,3-6,5]	0,655
Non	41	7 (17,5)	33 (82,5)	--	--	

3.4.5.3. Relation entre la survenue du QTc allongé et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes

Aucune association significative n'a été observée entre la survenue du QTc allongé et les données anthropométriques chez les patients mis sous psychotropes

Tableau XXXV : Relation entre la survenue du QTc allongé et les données anthropométriques chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue QTc allongé				
		Oui n (%)	Non n (%)	RR	IC95 %	p-value
IMC						
Normal	41	6 (14,6)	35 (85,4)	--	--	0,191
Surpoids/ obésité	13	4 (30,8)	9 (69,2)	2,6	[0,6-	
Tour de taille						
Elevé	9	3 (33,3)	6 (66,5)	2,7	[0,5-	0,210
Normal	45	7 (15,6)	38 (84,4)	--	--	

3.4.5.4. Relation entre la survenue du QTc allongé et les classes de psychotropes utilisées

Aucune association significative n'a été observée entre la survenue du QTc allongé et les classes de psychotropes utilisées.

Tableau XXXVI : Relation entre la survenue du QTc allongé et les classes de psychotropes utilisées (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue QTc allongé				
		Oui	Non			
		n (%)	n (%)	RR	IC95 %	p-value
Neuroleptiques						
Oui	48	8 (16,7)	40 (83,3)	0,4	[0,1-2,6]	0,321
Non	6	2 (33,3)	4 (66,7)	--	--	
Antidépresseurs						
Oui	14	3 (21,4)	11 (78,6)	1,3	[0,3-5,8]	0,744
Non	40	7 (17,5)	33 (82,5)	--	--	
Normothymiques						
Oui	16	4 (25,0)	12 (75,0)	1,8	[0,4-7,4]	0,429
Non	38	6 (15,8)	32 (84,2)	--	--	

3.4.6. Facteurs associés à la survenue d'anomalies spécifiques de la repolarisation (ASR) chez les patients suivis

3.4.6.1. Relation entre la survenue d'ASR et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous traitement

Une association statistiquement significative a été observée entre la survenue d'ASR et la profession.

Tableau XXXVII : Relation entre la survenue d'ASR et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue ASR				
		Oui n (%)	Non n (%)	RR	IC95 %	p-value
Age						
≥ 40 ans	21	3 (14,3)	18 (85,7)	1,7	[0,3-9,2]	0,553
< 40 ans	33	3 (9,1)	30 (90,9)	--	--	
Sexe						
Masculin	33	5 (15,2)	28 (84,8)	--	--	0,236
Féminin	21	1 (4,8)	20 (95,2)	0,3	[0,0-2,6]	
Profession						
Travailleurs	38	0 (0,0)	38 (100,0)	--	--	**0,000**
Non travailleurs	16	6 (37,5)	10 (62,5)	--	--	
Mode de suivi						
Hospitalisé	34	7 (20,6)	27 (79,4)	--	--	0,609
Ambulatoire	20	3 (15,0)	17 (85,0)	0,8	[0,1-5,0]	

3.4.6.2. Relation entre la survenue d'ASR et les facteurs comportementaux chez les patients suivis

Aucune association significative n'a été observée entre la survenue d'ASR et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes.

Tableau XXXVIII : Relation entre la survenue d'ASR et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue ASR				
		Oui n (%)	Non n (%)	RR	IC95%	p-value
Tabac						
Oui	11	2 (18,2)	9 (81,8)	2,2	[0,3-13,7]	0,403
Non	43	4 (9,3)	39 (90,7)	--	--	
Alcool						
Oui	18	1 (5,7)	17 (94,4)	0,4	[0,0-3,4]	0,358
Non	36	5 (13,9)	31 (86,1)	--	--	
Substances psychoactives						
Oui	13	1 (7,7)	12 (92,3)	0,6	[0,0-5,5]	0,634
Non	41	5 (9,3)	36 (66,7)	--	--	

3.4.6.3. Relation entre la survenue d'ASR et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes

Aucune association significative n'a été observée entre la survenue d'ASR les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes.

Tableau XXXIX : Relation entre la survenue d'ASR et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue ASR				
		Oui n (%)	Non n (%)	RR	IC95%	p-value
IMC						
Normal	41	4 (9,8)	37 (90,2)	--	--	0,573
Surpoids/ obésité	13	2 (15,4)	11 (84,6)	1,7	[0,3-10,4]	
Tour de taille						
Elevé	9	1 (11,1)	8 (88,9)	1,00	[0,1-9,8]	1,000
Normal	45	5 (11,1)	40 (88,9)	--	--	

3.4.6.4. Relation entre la survenue d'une ASR et les classes de psychotropes utilisées

Aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée, mais tous les patients ayant eu une ASR étaient traités par neuroleptiques et normothymiques.

Tableau XL : Relation entre la survenue d'ASR et les classes de psychotropes utilisées (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Total	Survenue ASR		RR	IC 95	p-value
		Oui	Non			
		n (%)	n (%)			
Neuroleptique						
Oui	48	6 (12,5)	42 (87,5)	--	--	0,358
Non	6	0 (0,0)	100 (100,0)	--	--	
Antidépresseur						
Oui	14	0 (0,0)	14 (100,0)	--	--	0,124
Non	40	6 (15,0)	34 (85,0)	--	--	
Normothymique						
Oui	16	6 (37,5)	10 (62,5)	--	--	0,964
Non	38	0 (0,0)	38 (100,0)	--	-	

3.4.7. Facteurs associés au surpoids et à l'obésité chez les patients suivis

- **Le sexe**

Les prévalences d'IMC anormaux (surcharge pondérale et obésité) étaient prédominantes chez les femmes, initialement et à tous les rendez-vous.

Les tableaux XLI et XLII présentent cette répartition.

Tableau XLI : Répartition de l'IMC par classes et suivant le sexe chez les patients mis sous psychotropes initialement et à 2 semaines de traitement (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Initial				S2			
	Homme		Femme		Homme		Femme	
	n	%	N	%	n	%	n	%
Maigreur	9	27,3	2	9,5	3	9,1	1	4,8
Normal	21	63,6	9	42,9	25	75,7	11	52,4
Surpoids	3	9,1	7	33,3	5	15,2	4	19,0
Obésité stade 1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	14,3
Obésité stade 2	0	0,0	3	14,3	0	0,0	2	9,5
Total	33	100,0	21	100,0	33	100,0	21	100,0

S2 : 2ème semaine de suivi

Tableau XLII : Répartition de l'IMC par classes et suivant le sexe chez les patients mis sous psychotropes à 6 et 10 semaines de traitement (CNHUP de Cotonou, 2019)

	S6				S10			
	Homme		Femme		Homme		Femme	
	n	%	N	%	n	%	n	%
Maigreur	1	4,2	0	0,0	9	81,8	2	25,0
Normal	17	70,8	6	46,2	2	18,2	5	62,5
Surpoids	6	25,0	6	46,2	0	0,0	1	12,5
Obésité stade 1	0	0,0	1	7,6	0	0,0	0	0,0
Obésité stade 2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	24	100,0	13	100,0	11	100,0	8	100,0

- **Le mode de suivi**

Nous avons noté une fréquence de surcharge pondérale deux fois plus élevée chez les patients hospitalisés (20,6 %) par rapport aux patients suivis en ambulatoire (10 %).

Tableau XLIII : Répartition de l'IMC à 2 semaines de traitement par classes et suivant le mode de suivi des patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	Hospitalisés		Ambulatoire	
	Effectif (n)	(%)	Effectif(n)	(%)
Maigreur	2	5,9	2	10,0
Normal	23	67,7	13	65,0
Surpoids	7	20,6	2	10,0
Obésité stade 1	1	2,9	2	10,0
Obésité stade 2	1	2,9	1	5,0
Total	34	100,0	20	100,0

3.5. Evaluation de l'allongement des QTc aux contrôles par rapport au QTc initial

Un allongement du QTc contrôle ≥ 60 Msec par rapport au QTc initial a été observé avec une fréquence de 11,1 % (n=6) à S2, 13,5% (n=5) à S6 et 5,3% (n=1) à S10 de traitement.

Tableau XLIV : Evaluation du degré d'allongement de l'intervalle QTc chez les patients mis sous psychotropes (CNHUP de Cotonou, 2019)

	S2		S6		S10	
	n	%	n	%	n	%
Absent ou < 30 Ms	40	74,1	31	83,8	17	89,5
30-60 Ms	8	14,8	1	2,7	1	5,3
≥ 60 Ms	6	11,1	5	13,5	1	5,3

Un QTc allongé au-delà de 500 Msec (QTc= 507, 509 et 588 Msec) a été observé chez 5,6 % des patients (n=3) à S2 ; 5,4 % (n= 2) à S6 (524 et 529 Msec) de traitement.

4. Discussion

DISCUSSION

Notre discussion s'articulera autour de trois axes principaux : l'atteinte des objectifs, la validité des résultats de l'étude et la comparaison des résultats avec ceux d'autres auteurs.

4.1. Atteinte des objectifs de l'étude

Au terme de cette étude, nous pouvons affirmer que les objectifs de notre étude ont été atteints.

En effet, plusieurs classes de psychotropes sont prescrites chez les patients suivis au CNHU P de Cotonou avec une prédominance des neuroleptiques retrouvés dans 88,9 % des prescriptions.

L'incidence de chacune des modifications cardiovasculaires cibles a été calculée :

- la pression artérielle élevée est survenue chez 6 patients pour une incidence cumulée de 16,9 % et un taux d'incidence de 1,8 pour 100 patients-semaine ;
- l'hypotension orthostatique est survenue chez 7 patients pour une incidence cumulée de 27,5 % et un taux d'incidence de 2,1 pour 100 patients-semaine ;
- l'hypertension orthostatique est survenue chez 12 patients pour une incidence cumulée de 44,4% % et un taux d'incidence de 3,6 pour 100 patients-semaine ;
- la tachycardie est survenue chez 15 patients pour une incidence cumulée de 75,0 % et un taux d'incidence de 4,5 pour 100 patients-semaine ;
- le QTc allongé est survenu chez 10 patients pour une incidence cumulée de 32,8 % et un taux d'incidence de 3,0 pour 100 patients-semaine ;

- une anomalie spécifique de la repolarisation est survenue chez 6 patients pour une incidence cumulée de 17,4 % et un taux d'incidence de 2,1 pour 100 patients-semaine.

Enfin, une association significative a été retrouvée entre la survenue de certaines anomalies cardiovasculaires et la classe de psychotrope utilisée ainsi que le statut professionnel de travailleurs ou non travailleurs des patients suivis.

4.2. Validité des résultats de l'étude

Au terme de cette étude, nous pouvons affirmer que la méthodologie utilisée cadre bien avec ce type d'enquête. En effet, elle a été faite selon un recrutement exhaustif. Nous avons inclus systématiquement dans l'étude tous les nouveaux patients admis au CNHUP de Cotonou, chez qui une indication thérapeutique par psychotropes a été posée et qui étaient à priori indemnes de maladies cardiovasculaires. Ces patients étaient traités dans les conditions habituelles et ont été revus dans des délais clairement définis. Pour minimiser les biais, le tri des patients a été fait par nous-même ainsi que la prise des données cliniques et la réalisation de l'ECG. Nous avons utilisé les mêmes appareils et matériels dont nous étions le seul manipulateur et l'interprétation des électrocardiogrammes a été faite par un même cardiologue. Le masque de saisie a été fait par un épidémiologiste et la saisie des données par nous-mêmes.

L'étude a été réalisée de manière prospective c'est-à-dire un suivi réel des patients dans le temps et non pas à partir des dossiers, ce qui renforce la fiabilité, la précision et la validité des résultats.

L'étude prospective nous a également permis de fixer une durée réelle d'exposition, et de ne pas se baser sur des durées aléatoires en rapport avec le dossier médical.

Limites de l'étude

Néanmoins, notre étude n'est pas parfaite et montre ses limites dans la difficulté d'effectuer un suivi au long cours des patients. L'irrégularité des patients aux rendez-vous de suivi a contribué à la taille limitée de notre échantillon. Le contexte psychosocial de la société béninoise qui perçoit la maladie mentale comme un fait surnaturel favorise ce fait. Il serait donc intéressant de reprendre l'étude avec un nombre plus important de patients et sur une période plus longue afin de tirer de meilleures conclusions. La méthodologie utilisée ne permet pas d'établir un lien certain de cause à effet entre les psychotropes observés et les anomalies retrouvées car, pour arriver à de telles conclusions, il faudrait constituer initialement un groupe de patients sous traitement et un groupe non exposé non traité par psychotropes. Ce qui serait non conforme à l'éthique.

4.3. Comparaison des résultats avec ceux d'autres auteurs

La comparaison des résultats avec les données d'autres auteurs sera abordée suivant le plan ci-après :

- les caractéristiques sociodémographiques ;
- les facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients suivis ;
- le traitement reçu ;
- l'incidence des modifications cardiovasculaires ;
- les facteurs associés aux modifications cardiovasculaires.

4.3.1. Caractéristiques sociodémographiques des patients suivis

- **Age**

L'âge moyen retrouvé dans notre étude était de 35,8 ± 12,9 ans. Il rejoint celui rapporté en Tunisie par Amdouni et al en 2019 (34,97 ± 12,13 ans) [56] dans une étude qui visait à étudier le profil électrocardiographique et hémodynamique des

patients ayant des troubles mentaux naïfs ou en arrêt de traitement antipsychotique et par Shao et al aux Etats unis en 2019 (38 ans) chez des patients hospitalisés traités par au moins un psychotrope [57]. Mais il reste inférieur à celui retrouvé par Nosè et al en 2016 (48,9 ans) dans une étude menée dans 35 centres psychiatriques italiens [58].

Les patients mis sous psychotropes étaient donc relativement jeunes et la majorité appartenait à la tranche d'âge de [18-29] ans (38,9 %). Ce résultat était proche de celui de la Cinquième Enquête Démographique et de Santé (EDS, 2017-2018) effectuée au Bénin qui rapportait que la population béninoise est jeune : deux femmes sur cinq (39 %) et 35 % des hommes ont moins de 25 ans [59]. Une similitude est retrouvée dans plusieurs autres études mais avec une tranche d'âge prédominante relativement plus élevée par Zaid et al en Algérie en 2014 [60].

- **Sexe**

La prédominance masculine (61,1 %) dans notre étude concordait avec les données de la littérature portant sur les patients nouvellement admis en psychiatrie sans préjuger de leur diagnostic : Vandael et al en Belgique (59,0 %) [61]. En revanche, Tahiri et al [49] en Algérie trouvaient une prédominance masculine plus élevée (85%) et Shao et al [57] avaient plutôt trouvé une prédominance féminine à 52%.

- **Situation matrimoniale et statut professionnel**

La majorité de nos patients étaient célibataires (74,1%), presque identique à la proportion retrouvée par Tahiri et al en Algérie (72%) [49]. Mais cette proportion est très élevée par rapport aux données de l'enquête STEPS au Bénin en 2015 qui retrouvait que la population adulte béninoise est majoritairement mariée (73,8%) contre 17,8% de célibataires [62].

La proportion de patients sans profession était de 22,2 %, très en dessous des 86 % retrouvés par Zaid et al en Algérie [60].

En effet, le statut de célibataire et le manque d'emploi étaient des facteurs psychologiques pouvant favoriser la survenue de la maladie psychiatrique. De plus, l'isolement social, l'inactivité physique et intellectuelle entrainés par la maladie psychiatrique pourraient favoriser la rupture des couples et l'incapacité au travail, source de chômage.

4.3.2. Les facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients inclus

Cette évaluation s'avère importante car la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients suivis en psychiatrie est souvent déficitaire. En France, Rouillon et al évoquaient que 35 % des psychiatres n'étaient vigilants à aucun facteur de risque cardiovasculaire lors du suivi habituel de leurs patients et moins de 30 % des psychiatres avaient adressé leurs patients à risque à un spécialiste [63]. Ils signalaient également que 85 % des patients suivis en psychiatrie présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire.

- **Surpoids et obésité**

La prise de poids était progressive chez les patients mis sous psychotropes dans cette étude : 18,5 % de patients en surcharge pondérale initialement, pour 32,4 % et 36,8 % à 6 et 10 semaines. Ceci se confirme par les données de Moga et al [29] qui signalaient une prise de poids progressive chez les patients schizophrènes traités par neuroleptiques. Aucun des patients ayant eu un IMC anormal initialement n'a obtenu un IMC normal au cours du suivi. Nous en déduisons que l'IMC initial du patient est une donnée à prendre en compte lors de la prescription des psychotropes. Moga et al [29] sont du même avis.

Le délai de deux semaines a été choisi pour évaluer la différence de prise de poids entre les patients hospitalisés et ceux suivis en ambulatoire en tenant compte de

la durée moyenne d'hospitalisation. Il a été retrouvé une prévalence de surcharge pondérale deux fois plus élevée chez les patients hospitalisés (20,6 %) par rapport aux patients suivis en ambulatoire (10,0 %). Cette différence s'expliquerait par l'inactivité physique ; la clinophilie et l'hypersomnie entrainées par la sédation recherchée dans la prise en charge en cas d'agitation les premiers jours et qui sont peu propices à la dépense énergétique. De plus, le CNHUP de Cotonou est un centre bénéficiant de beaucoup d'actions sociales y compris les dons de repas qui sont faits aux patients favorisant ainsi la mauvaise hygiène alimentaire. Plusieurs auteurs partagent le même avis sur ces causes : Ruetsch et al [64] ; Moga et al [29]. L'augmentation de l'appétit est constamment incriminée car résulterait de l'interaction de la molécule antipsychotique avec les récepteurs neuronaux dopaminergiques, sérotoninergiques et histaminiques [29,65]. D'autres facteurs, comme l'augmentation du taux plasmatique de leptine et du Tumor Necrosis Factor alpha (TNFα) ainsi que des variations génétiques au niveau métabolique ont été évoqués par Ruesch et al [64].

- **Le tabagisme**

La consommation de tabac était supput à 20,4 % dans l'étude actuelle. Ce chiffre est supérieur aux estimations du ministère de la santé en population générale au Bénin en 2015 (5,9 %) [62]. Mais il est très inférieur à celui retrouvé en population générale à Abidjan (36,5 %) par Kouassi et al [66], ainsi que chez les patients schizophrènes en France ou aux États-Unis (60 à 90 %) [65].

- **La consommation d'alcool**

La consommation d'alcool a été évaluée à 33,3% proche des 39% trouvés par Zaid et al en Algérie [60] et 29 % par Hadjila et al [15]. A contrario, cette prévalence est très élevée par rapport à celle retrouvée en population générale au Bénin par l'enquête STEPS en 2015 (2,2 %) [62].

La prévalence élevée de consommation d'alcool et de tabac chez les patients suivis par rapport à la population générale serait liée à la douleur morale accompagnant la maladie psychiatrique, que les patients essayent de surmonter en consommant ces substances.

Les facteurs de risques biologiques (glycémie et bilan lipidique) n'ont pu être évalués dans notre étude à cause d'une absence de réalisation de bilans sanguins par la majorité des patients. Ceci nous amène à déduire que l'IMC, la pression artérielle et la fréquence cardiaque sont les paramètres les plus accessibles au psychiatre pour la surveillance des patients traités par psychotropes car ces paramètres sont directement mesurables en consultation.

- **Pression artérielle avant la mise sous traitement**

Les moyennes respectives de la PAS et de la PAD étaient égales à 111,6 ± 13,5 mmHg et 72,2 ± et 10,1 mmHg, rejoignant les valeurs obtenues par Amdouni et al chez les patients psychotiques à l'admission : 112,9 ± 17 mmHg et 70,2 ± 12 mmHg [56].

- **QTc de base**

La moyenne du QTc basal était de 423,5 ± 37,7 Msec proche de celle retrouvée par Hadjila et al (419,95 ± 8,46 Msec) [15]. Ces valeurs sont par contre supérieures à celles retrouvées par Zaid et al (324,31±10,21 Msec) [60].

Cette disparité des valeurs du QTc pourrait être liée à la méthode utilisée pour sa mesure. Dans notre étude, nous avons utilisé la mesure automatique déterminée par l'électrocardiographe contrairement à ces auteurs.

4.3.3. Thérapeutiques reçues

Dans cette étude, les troubles psychotiques aigus constituaient la première indication thérapeutique (24,1%), suivis du trouble dépressif et de la pharmaco psychose dans les mêmes proportions (20,4%).

Le trouble dépressif (32,8%) représentait plutôt le premier diagnostic retrouvé par Salifou et al chez les nouveaux patients admis dans le service de psychiatrie du CNHU-HKM, suivi de la schizophrénie (16,6%) [2]. La prévalence de la schizophrénie dans notre étude était de 14,8 % se rapprochant de leur résultat. Mais la forte prévalence de la pharmacopsychose dans notre étude contrairement à la leur, dérive du fait que le CNHUP de Cotonou dispose d'une unité de soins spécialisée pour les toxicomanes dont les patients ont constitué une grande partie de notre échantillon. De plus, leur étude a été menée sur une période 6 fois plus longue que la nôtre.

Un médicament psychotrope avait déjà été pris une fois dans leurs vies par 29,6 % des patients. Cette proportion est très inférieure à celle retrouvée par Tahiri et al (46 %) [50] et celle de Zaid et al (60,7 %) en Algérie [60]. Cette hétérogénéité entre les résultats serait liée à notre contexte psychosocial qui n'a pas toujours recours à la médecine moderne en première intention pour le traitement des maladies mentales.

- **La polymédication**

La co-prescription des psychotropes était fréquente chez les patients suivis (83,3 %), proche de celle retrouvée par Rouillon et al en France en 2015 (77 %) [63]. En revanche, ce pourcentage était largement au-dessus des 60,3% trouvés par Shao et al aux Etats-Unis en 2019 [67]. La polymédication reste fréquente en psychiatrie comme le confirmaient Anozie et al au Nigéria en 2020 [68]. Elle reste un facteur de risque documenté dans la survenue des effets indésirables des psychotropes en général et cardiovasculaires en particulier. Elle présente une

association significative par rapport à l'allongement du QTc d'après Vandael et al [61] et Nosè et al [58]. Par contre, d'après El-Gabry et al en Egypte en 2018, la polypharmacie antipsychotique n'augmente pas la prévalence du syndrome métabolique chez les patients schizophrènes comparée à la monothérapie [69].

Les neuroleptiques étaient les psychotropes les plus prescrits (88,9 %) concordant avec les résultats de Zoubir et al en Algérie en 2016 (88,2%) [70].

Certains patients présentaient à l'admission une agitation accompagnée souvent de délire et d'hallucinations nécessitant une prise en charge en urgence avant la réalisation de l'ECG initial. Beaucoup d'autres auteurs ont rencontré cette difficulté dans la surveillance cardiologique des patients en psychiatrie [15].

4.3.4. Incidence des anomalies cardiovasculaires

D'après nos recherches, il existait peu d'études évaluant l'incidence réelle des modifications cardiovasculaires liées aux psychotropes. La plupart des études abordaient plutôt la prévalence de ces modifications. Il nous a donc été difficile de comparer nos données avec ceux de la littérature. Néanmoins, nous pouvons en faire quelques interprétations.

- **Pression artérielle élevée**

La pression artérielle élevée avait une incidence cumulée de 16,9 % au bout de 10 semaines. Une incidence annuelle de 3,96 % était retrouvée chez les patients atteints de trouble dépressif majeur à Taiwan [71]. Notre étude était de courte durée et a concernée tous les psychotropes prescrits chez les patients quel que soit l'indication thérapeutique. Abo Alrob et al en Jordanie en 2019 retrouvaient une incidence de 44% de pression systolique élevée au bout de 6 mois de traitement par neuroleptiques de seconde génération [72].

- **Allongement du QT**

Le QTc allongé était survenu chez 10 patients pour et un taux d'incidence de 3,0 pour 100 patients-semaine.

Contrairement à notre étude, l'ajout d'un médicament ayant la propriété d'allonger l'intervalle QTc ne semblait pas avoir eu d'effet significatif sur l'ECG, que ce soit sur l'allongement de l'intervalle QTc ou sur la possibilité que cet intervalle dépasse la valeur de 500 Msec d'après St-Pierre et al [73].

Le QTc allongé au-delà de 500 Msec (QTc= 507, 509 et 588 Msec) était observé chez 5,6 % des patients (n=3) à 2 semaines ; 5,4 % (n= 2) (524 et 529 Msec) de traitement. Ces données étaient au-dessus de celles retrouvées par Nosè et al : 1.3% chez les hommes et 1,0% chez les femmes [58]. Mais elles restaient légèrement en dessous de celles retrouvées par Seftchick et al (8 %) [74] . Cette diminution s'explique par le fait que cette étude était réalisée plutôt dans un service d'urgence, l'ECG était indiqué pour une raison quelconque et les patients inclus présentaient plusieurs comorbidités. L'allongement du QTc supérieure ou égale à 60 Msec par rapport au QTc de base a été retrouvée chez 11,1 % des patients dans notre étude, similaire aux 10,2% retrouvés par Vandael et al au bout de 3 semaines de suivi [61].

En effet, l'allongement du QTc a une relation graduelle avec le risque de mortalité cardiaque et de mort subite. La plupart des auteurs conviennent qu'un allongement du QTc au-delà de 500 Msec ou de 60 Msec par rapport au QTc basal constitue un facteur de risque très important de TdP et de mort subite [75].

Ainsi, le QTc allongé au-delà de 500 Msec augmenterait ce risque de 1,7 fois par rapport à un patient avec un QTc de 400 Msec, tandis qu'un patient avec un QTc de 550 Msec aurait un risque de 2,1 fois plus élevé [75]. Il est donc recommandé une diminution de la dose ou de la fréquence du traitement à partir de ces valeurs

[76]. Aucun cas de torsades de pointe n'était retrouvé dans notre étude. Ceci est en accord avec la faible incidence des TdP même en population générale [57].
La surveillance de l'intervalle QTc s'avère très importante chez les patients sous psychotropes et plusieurs scores ont été élaborés pour en évaluer le risque chez les patients traités par des médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT. Le score RISQ-PATH proposé en 2017 par Vandael et al [23] en fait partie, avec une sensibilité de 96,2% (IC 95% 78,4-99,8%) et une valeur prédictive négative de 98,0% (IC 95% 88,2-99,9%).

- **Hypo et Hypertension orthostatique**

Dans notre étude, l'hypotension orthostatique (HO) avait une incidence cumulée de 27,5 % au bout de 10 semaines. Stanniland et Taylor [77] rapportaient jusqu'à 75% d'HO chez les patients traités par neuroleptiques et la clozapine donnerait à elle seule 9 % d'HO selon un rapport de la Food Drug Administration aux Etats unis [78].

L'hypertension orthostatique (HTO) était survenue chez 12 patients pour une incidence cumulée de 44,4% au bout de 10 semaines.

En effet, d'après Sanidas et al [79], l'HO et l'HTO pouvaient être considérées comme des paradigmes de la pression artérielle variable. Dans plusieurs études, comme celle de Benetos et al chez le sujet âgé [80], la prévalence de l'HTO (28%) était généralement supérieure à celle de l'HO (16%). Ce rapport se rapprochait de nos résultats quand nous comparons les incidences cumulées respectives de ces anomalies 44,4% pour l'HTO et 27,5 % pour l'HO. Cependant ces deux anomalies présentaient des risques similaires.
L'hypertension artérielle orthostatique était identifiée comme un facteur de risque émergent de maladies cardiovasculaires et était associée à des lésions hypertensives des organes cibles entraînant une maladie cérébrovasculaire

silencieuse, une hypertrophie ventriculaire gauche, une athérosclérose carotidienne et une maladie rénale chronique. Sa survenue était également considérée comme une forme de préhypertension car elle précédait l'hypertension chez les jeunes adultes normotendus [80,81]. D'après Benetos et al, elle était associée à un excès de morbidité et de mortalité cardiovasculaires de 51 % par rapport aux sujets présentant une variation normale de la pression artérielle à l'orthostatisme [80].

S'il était clairement établi que l'induction de l'hypotension orthostatique était liée à leurs effets secondaires de blocage alpha-adrénergique [82] , les études restent à envisager concernant le mécanisme de survenue de l'hypertension orthostatique et sa relation réelle avec l'administration de ces médicaments psychotropes. Les principaux mécanismes potentiels actuellement évoqués pour l'hypertension orthostatique sont : l'hyperactivité sympathique (résultant de l'hypersensibilité du réflexe des barorécepteurs cardio-pulmonaire et artériel) et l'hyperactivation α-adrénergique.

Au vu de tout ceci, la surveillance de la pression artérielle devrait tenir compte non seulement de la diminution mais également de l'augmentation de la pression artérielle lors du passage à l'orthostatisme.

4.3.5. Facteurs associés à la survenue des anomalies

- **Classes de psychotropes utilisées**

Il a été retrouvé une association entre la survenue de plusieurs anomalies et les classes de psychotropes utilisées par les patients. En effet, les patients traités par au moins un antidépresseur présentaient 21,6 fois plus de risque d'avoir une pression artérielle élevée (IC95% [2,2-208,9]) que les autres patients. Ce risque était en dessous des 71 % de surrisque pour l'hypertension retrouvés par Rivière sur les ISRS [83].

En effet, les antidépresseurs étaient les premiers psychotropes incriminés par Serveaux et al [84] dans la survenue d'hypertension artérielle induite par les médicaments. Plusieurs autres études évoquaient l'hypertension artérielle comme complication survenant chez les patients traités par antidépresseurs [38,41]. La survenue de cette anomalie chez les patients traités serait liée à deux mécanismes essentiels : l'augmentation de la neurotransmission noradrénergique par les antidépresseurs par inhibition de la recapture du neurotransmetteur et une réaction adrénergique neuronale par passage systémique des neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine) non détruits dans la fente synaptique suite à l'action des IMAO dont le risque augmente en présence d'aliments riches en tyramine [84]. Les patients traités par au moins un normothymique avaient 6,9 fois plus de risque d'avoir une tachycardie (IC95% [1,8-25,6]). Ce qui ne faisait que confirmer les données de la littérature par rapport au risque de tachycardie secondaire au traitement par normothymiques.

- **Le statut professionnel**

La profession, notamment le statut de travailleur ou non du patient était associé à la survenue de certaines modifications cardiovasculaires : les travailleurs ont 6,9 fois plus de risque d'avoir une tachycardie que les non travailleurs (IC95% [1,8-25,6]). Ceci résulterait du caractère stressant que confère certaines professions et qui constituerait un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire chez les patients d'après Steptoe et al [85].

Contrairement aux données de la littérature [38,52,53], le sexe féminin n'était associé à la survenue d'aucune des anomalies cardiovasculaires dans cette étude. Notre explication s'est appuyée sur le nombre restreint de femmes incluses dans notre échantillon qui était constitué majoritairement d'hommes.

De même, notre étude n'avait pas démontré une liaison entre la survenue d'anomalies cardiovasculaires et l'âge contrairement à d'autres auteurs. Cette disparité s'explique par le fait que les patients inclus dans notre étude étaient relativement jeunes (61,1%) étaient de la tranche d'âge de [18-39] ans tandis que le risque d'allongement du QTc par exemple, augmente au-delà de 60-65ans [57].

Enfin, aucune relation n'avait été trouvée entre les facteurs de risque comportementaux (tabac Alcool, substances psychoactives) et les anomalies cardiovasculaires chez les patients mis sous psychotropes rejoignant Rouillon et al en France [63] ainsi que Hadjila et al [15] en Algérie. Par contre Nosè et al avaient pu établir cette relation avec le QTc allongé.

Conclusion

CONCLUSION

Les modifications cardiovasculaires induites par les psychotropes ne sont pas rares avec notamment des taux d'incidences de :

- 3,0 pour 100 patients-semaine pour le QT corrigé allongé ;
- 3,6 pour 100 patients-semaine pour l'hypertension artérielle orthostatique ;
- 2,1 pour 100 patients-semaine pour l'hypotension artérielle orthostatique et les anomalies spécifiques de la repolarisation ;
- 1,8 pour 100 patients-semaine pour la pression artérielle élevée ;
- 4,5 pour 100 patients-semaine la tachycardie.

Une relation a été trouvée entre la prise d'antidépresseurs et la survenue de la pression artérielle élevée ainsi qu'entre la prise de normothymiques et la survenue de la tachycardie.

Cette étude mérite d'être poursuivie pour l'acquisition de données plus importantes et l'établissement de protocoles standardisés d'évaluation de risques et de surveillance cardiovasculaire des patients traités par psychotropes.

Elle confirme donc la nécessité d'une collaboration renforcée entre les psychiatres et les cardiologues, dans le but de garantir une meilleure innocuité du traitement.

Suggestions

SUGGESTIONS

A l'endroit des autorités politiques

- Continuer de veiller à la régulation de la délivrance des psychotropes en pharmacie : pas de vente du produit s'il n'est pas prescrit sur une ordonnance signée et portant le numéro d'ordre du médecin prescripteur.

Au ministère de la santé

- Doter le CNHUP d'un électrocardiographe et subventionner la réalisation d'électrocardiogrammes chez tous les patients admis dans le centre et qui doivent bénéficier d'un traitement par psychotropes.
- Mettre en place un service de pharmacovigilance au CNHUP de Cotonou.
- Organiser des enseignements post universitaires aux praticiens hospitaliers sur la prescription des médicaments psychotropes.
- Organiser des campagnes de sensibilisation et d'information de la population sur la santé mentale en général et sur l'usage addictif de substances psychoactives à travers des émissions radiotélévisées, les films, les magazines et les réseaux sociaux.

A l'endroit du personnel de santé

- Juger du bénéfices/risques du médicament et de la possibilité d'un traitement non pharmacologique avant toute prescription de psychotropes.
- Dépister les facteurs de risque cardiovasculaires avant le début de tout traitement par psychotropes et veiller à une surveillance rigoureuse clinique, biologique et électrocardiographique de façon régulière. Ceci doit porter sur :
    - les facteurs médicaux : surcharge pondérale, syndrome métabolique, l'hypotension orthostatique, l'hypertension orthostatique, antécédents de syncope, facteurs de risque d'arythmie cardiaque et de thrombose veineuse ;

- les facteurs comportementaux : hygiène alimentaire, tabagisme et autres addictions, inactivité physique, état de stress, polymédication ;
- les facteurs génétiques : histoire familiale de maladies métaboliques ou cardiovasculaires, de mort subite.

- Maîtriser les effets de chaque médicament prescrit afin de les expliquer clairement aux patients pour une meilleure tolérance et une bonne observance thérapeutique.
- Réduire la prise de poids sous psychotropes en donnant des conseils hygiéno-diététiques aux patients notamment : la consommation régulière de fruits et légumes, pratiquer 15 à 30 minutes de marche par jour, éviter l'alcool, le tabac, le sel, les aliments riches en gras et si nécessaire mettre à contribution un(e) diététicien(ne) pour avoir les résultats ambitionnés. Pour les patients hospitalisés, organiser des activités physiques sportives (Football, Basket ball….) permettant une dépense énergétique.

A l'endroit des patients et des garde malades

- Respecter les posologies prescrites par le médecin.
- Eviter l'automédication.
- Respecter les mesures hygiéno-diététiques et éviter l'inactivité physique.
- Eviter la consommation de substances psychoactives.
- Encourager le patient à suivre ses soins et les rendez-vous de suivi.

Références

REFERENCES

1. **Gasquet I, Nègre-Pagès L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V, et al**. Usage des psychotropes et troubles psychiatriques en France: résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/(ESEMeD) en population générale. L'Encéphale. 2005;31:195-206.

2. **Salifou S, Soedje K, Wenkourama D, Tabo A, Dassa K, Ezin-Houngbe J, et al**. Prescription des antipsychotiques en psychiatrie au Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Manga de Cotonou. Afr Jounal Online. 2018;20:263-70.

3. **Zhu J, Hou W, Xu Y, Ji F, Wang G, Chen C, et al**. Antipsychotic drugs and sudden cardiac death: A literature review of the challenges in the prediction, management, and future steps. Psychiatry Res. 2019;281:112598.

4. **Girardin F, Gaspoz M**. Surveillance de l'intervalle QT chez le patient psychiatrique. Rev Med Suisse. 2007;3:32193.

5. **Abdou N, Njanjo Y, Keounda N, Ahouannou S, Gansou G, Kpakatia A, et al**. Profil épidemiologique du QT calculé chez les patients suivis en service de psychiatrie du CNHU HKM de Cotonou. Cinquième Congrès Psychiatr. Ouagadougou: SOBUMAB; 2018.

6. **Larrouturou C**. Évaluation des consommations et des connaissances en matière de psychotropes chez les sujets âgés et relation avec la cognition : données de la cohorte AMI et enquête en officine. [Bordeaux]: Université Bordeaux 2 des Sciences Pharmaceutiques; 2014.

7. **Aubry JM, Berney P, Besson M, Curtis L**. Guide pour l'emploi des psychotropes d'usage courant. Genève: HUG; 2015.

8. **Franck N, Fromager F, Thibaut F**. Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. Psy. 2014;1072:68272-9.

9. **Bost A**. Pharmacologie des antipsychotiques : vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie. [Toulouse]: Université Toulouse III Paul Sabatier Faculté des Sciences Pharmaceutiques; 2016.

10. **Morin A**. Les troubles digestifs graves induits par les neuroleptiques. [Marseille]: Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie; 2017.

11. **Tseng G**. I(Kr) : the hERG channel. J Mol Cell Cardiol. 2001;33:835-49.

12. **Ban TA**. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. Neuropsychiatr Dis Treat. 2007;3:495-500.

13. **Montastruc JL, Bagheri H, Senard JM**. Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique : diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuses. Lett Pharmacol. 2000;14:164-9.

14. **American Psychiatric Association**. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Virginie: American Psychiatric Association; 2013.

15. **Hadjila A**. Cardiotoxicité et prise d'antipsychotiques: évaluation de l'allongement de l'intervalle QT chez les malades psychotiques hospitalisés au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen [Prospective]. [Tlemcen]: Université Abou Bekr Belkaîd, Faculté de Médecine; 2012.

16. **Vantalon V, Mouchet S, Mouren M**. Prescription et surveillance des médicaments psychotropes chez l'enfant et l'adolescent. Rouen; 2008.

17. **Liberek C, Desmeules J, Dayer P**. Le syndrome sérotoninergique médicamenteux : un risque à ne pas négliger. Rev Médicale Suisse. 2000;4:20501.

18. **Sy M**. Contribution à l'évaluation de l'utilisation des médicaments psychotropes à l'hôpital psychiatrique de Thiaroye. [Dakar]: Université Cheikh Anta Diop de Dakar; 2011.

19. **Sherwood L**. Physiologie Humaine. 3 ème édition. Bruxelles: De Boeck; 2015.

20. **Clerkin N**. PPT - Méthodes d'étude en électrophysiologie jusqu'à l'ECG L'électrocardiogramme Rappels anatomiques PowerPoint Presentation - ID:5664633 [Internet]. SlideServe. 2014 [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: https://www.slideserve.com/neila/m-thodes-d-tude-en-lectrophysiologie-jusqu-l-ecg-l-lectrocardiogramme-rappels-anatomiques

21. **Physiologie cardiaque** [Internet]. TPE Coeur Artif. 2009 [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: http://tpe2010coeurartificiel.e-monsite.com/pages/le coeur/physiologie-cardiaque.html

22. **Miniati M, Simoncini M, Vanelli F, Franceschini C, Massimetti G, Carmassi C, et al**. QT and QTc in Male Patients with Psychotic Disorders Treated with Atypical Neuroleptics. Sci World J. 2017;2017:1951628.

23. **Vandael E, Vandenberk B, Vandenberghe J, Spriet I, Willems R, Foulon V**. Development of a risk score for QTc-prolongation: the RISQ-PATH study. Int J Clin Pharm. 2017;39:424-32.

24. **Strauss David G, Vicente Jose, Johannesen Lars, Blinova Ksenia, Mason Jay W., Weeke Peter, et al**. Common Genetic Variant Risk Score Is Associated With Drug-Induced QT Prolongation and Torsade de Pointes Risk. Circulation. 2017;135:1300-10.

25. **Miniati M, Simoncini M, Vanelli F, Franceschini C, Massimetti G, Carmassi C, et al**. QT and QTc in Male Patients with Psychotic Disorders Treated with Atypical Neuroleptics. Sci World J. 2017;2017.

26. **Polcwiartek C, Kragholm K, Schjerning O, Graff C, Nielsen J**. Cardiovascular safety of antipsychotics: a clinical overview. Expert Opin Drug Saf. 2016;15:679-88.

27. **Choong E**. Étude clinique et pharmacogénétique sur la réponse et les effets secondaires des médicaments psychotropes. [Genève]: University of Geneva; 2011.

28. **Locatelli L, Golay A**. Psychotropes et poids. Rev Médicale Suisse. 2018;14:605-9.

29. **Moga M, Vaille-Perret E, Mulliez A, Gerbaud L, Jallenques I**. Étude de la prise de poids sous rispéridone, olanzapine, amisulpride, chez des patients atteints de schizophrénie - ScienceDirect. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2004;162:128-33.

30. **Friocourt P, Geffroy C-E**. Effets cardiovasculaires des médicaments non cardiovasculaires chez le sujet âgé. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. 2007;7:18-29.

31. **Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E**. QTc Prolongation by Psychotropic Drugs and the Risk of Torsade de Pointes. Dtsch Ärztebl Int. 2011;108:687-93.

32. **Chou R-H, Lo L-W, Liou Y-J, Shu J-H, Hsu H-C, Liang Y, et al**. Antipsychotic treatment is associated with risk of atrial fibrillation: A nationwide nested case-control study. Int J Cardiol. 2017;227:134-40.

33. **Khan AA, Ashraf A, Baker D, Al-Omary MS, Savage L, Ekmejian A, et al**. Clozapine and incidence of myocarditis and sudden death – Long term Australian experience. Int J Cardiol. 2017;238:136-9.

34. **Yap YG, Behr ER, Camm AJ.** Drug-induced Brugada syndrome. Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol. 2009;11:989-94.

35. **Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada P, Brugada J, Hong K**. Syndrome de Brugada. GeneReviews. 2005;

36. **Beach S, Celano C, Sugrue A, Adam C, Ackerman M, Noseworthy P, et al**. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. Psychosomatics. 2018;59:105-22.

37. **Lavin MR, Mendelowitz A, Kronig MH**. Spontaneous hypertensive reactions with monoamine oxidase inhibitors. Biol Psychiatry. 1993;34:146-51.

38. **Marano G, Traversi G, Romagnoli E, Catalano V, Lotrionte M, Abbate A, et al**. Cardiologic side effects of psychotropic drugs. J Geriatr Cardiol JGC. 2011;8:243-53.

39. **Spindelegger CJ, Papageorgiou K, Grohmann R, Engel R, Greil W, Konstantinidis A, et al**. Cardiovascular Adverse Reactions During Antidepressant Treatment: A Drug Surveillance Report of German-Speaking Countries Between 1993 and 2010. Int J Neuropsychopharmacol. 2015;18.

40. **Rodriguez de la Torre B, Dreher J, Malevany I, Bagli M, Kolbinger M, Omran H, et al**. Serum levels and cardiovascular effects of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients. Ther Drug Monit. 2001;23:435-40.

41. **Fernandez A, Bang SE, Vieweg WVR**. Cardiovascular side effects of newer antidepressants. Anatol J Cardiol Kardiyol Derg. 2007;7.

42. **Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M, Chabert J, Shah D, Broers B, et al**. Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone: high frequency in hospitalized patients and risk factors. Arch Intern Med. 2006;166:1280-7.

43. **Stimmel GL, Gutierrez MA, Lee V**. Ziprasidone: an atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. Clin Ther. 2002;24:21-37.

44. **Letsas KP, Efremidis M, Kounas SP, Pappas LK, Gavrielatos G, Alexanian IP, et al**. Clinical characteristics of patients with drug-induced QT interval prolongation and torsade de pointes: identification of risk factors. Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc. 2009;98:208-12.

45. **Haack S, Seeringer A, Thürmann PA, Becker T, Kirchheiner J**. Sex-specific differences in side effects of psychotropic drugs: genes or gender? Pharmacogenomics. 2009;10:1511-26.

46. **Fabbri C, Boriani G, Diemberger I, Filippi MG, Ravegnini G, Hrelia P, et al**. Electrocardiogram Alterations Associated With Psychotropic Drug Use and CACNA1C Gene Variants in Three Independent Samples. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2017;120:482-90.

47. **Larsen JA, Kadish AH**. Effects of gender on cardiac arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol. 1998;9:655-64.

48. **Stoner SC**. Management of serious cardiac adverse effects of antipsychotic medications. Ment Health Clin. 2018;7:246-54.

49. **Tahiri A**. Cardiotoxicité des psychotropes. [Tlemcen]: Université Abou Bekr Belkaîd, Faculté de Médecine; 2013.

50. **Curtis LH, Østbye T, Sendersky V, Hutchison S, Allen LaPointe NM, Al-Khatib SM, et al**. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. Am J Med. 2003;114:135-41.

51. **Jackobson G, Carmel NN, Lotan D, Kremer A, Justo D**. Reckless administration of QT interval-prolonging agents in elderly patients with drug-induced torsade de pointes. Z Gerontol Geriatr. 2018;51:41-7.

52. **Pourmand A, Mazer-Amirshahi M, Chistov S, Sabha Y, Vukomanovic D, Almulhim M**. Emergency department approach to QTc prolongation. Am J Emerg Med. 2017;35:1928-33.

53. **Corruble E**. Effets cardio-vasculaires des antipsychotiques : synthèse pour le clinicien - EM|consulte. L'Encéphale. 2007;33:27-30.

54. **Viou R de P**. Trouble bipolaire et conduite suicidaire chez les patients admis au CNHU-HKM de Cotonou (Bénin) de 2015 à 2017. [Cotonou]: Université d'Abomey-Calavi; 2018.

55. **Ancelle T**. Statistique épidémiologie. 4 ème. Paris: Maloine; 2017.

56. **Amdouni F, Khelifa E, Longo S, El Hechmi Z**. Profil électrocardiographique et hémodynamique des patients ayant des troubles psychotiques. Ann Cardiol Angéiologie. 2019;68:181-6.

57. **Shao W, Ayub S, Drutel R, Heise WC, Gerkin R**. QTc Prolongation Associated With Psychiatric Medications: A Retrospective Cross-Sectional Study of Adult Inpatients. J Clin Psychopharmacol. 2019;39:72-7.

58. **Nosè M, Bighelli I, Castellazzi M, Martinotti G, Carrà G, Lucii C, et al**. Prevalence and correlates of QTc prolongation in Italian psychiatric care: cross-sectional multicentre study. Epidemiol Psychiatr Sci. 2016;25:532-40.

59. **Institut National de la Statistique et de l'Analyse Économique (INSAE)**. Cinquième Enquête Démographique et de Santé 2017-2018 - Indicateurs Clés. Cotonou: INSAE; 2018.

60. **Zaid Z**. Carditoxicité et prise d'antipsychotiques : évaluation de l'allongement de l'intervalle QT chez les malades psychotiques hospitalisés au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen. [Tlemcen]: Université Abou Bekr Belkaîd, Faculté de Médecine; 2014.

61. **Vandael E, Vandenberk B, Vandenberghe J, Spriet I, Willems R, Foulon V**. Risk management of QTc-prolongation in patients receiving haloperidol: an epidemiological study in a University hospital in Belgium. Int J Clin Pharm. 2016;38:310-20.

62. **Ministère de la Santé DN de la SP**. Bénin Enquete STEPS. Cotonou: PNLMNT; 2016.

63. **Rouillon F, Van Ganse E, Vekhoff P, Arnaud R, Depret-Bixio L, Dillenschneider A**. Niveau de vigilance des psychiatres pour les facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients schizophrènes. L'Encéphale. 2015;41:70-7.

64. **Ruetsch O, Viala A, Bardou H, Martin P, Vacheron M**. Prise de poids pharmaco-induite par les psychotropes et sa prise en charge : revue des données de la littérature. L'Encéphale. 2005;31:507-16.

65. **Reynolds GP, Kirk SL**. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms. Pharmacol Ther. 2010;125:169-79.

66. **Kouassi B, Kpebo OD, Horo K, N'Gom A, Godé C, Ahui B, et al**. Tabagisme et niveau d'instruction en milieu africain. Rev Mal Respir. 2010;27:226-31.

67. **Shao W, Ayub S, Drutel R, Heise WC, Gerkin R**. QTc Prolongation Associated With Psychiatric Medications: A Retrospective Cross-Sectional Study of Adult Inpatients. J Clin Psychopharmacol. 20 v;39:72-7.

68. **Anozie IG, James BO, Omoaregba JO**. Antipsychotic prescription and polypharmacy among outpatients with schizophrenia in a Nigerian hospital. Niger Postgrad Med J. 2020;27:30-6.

69. **Aly El-Gabry DM, Abdel Aziz K, Okasha T, Azzam H, Okasha A**. Antipsychotic Polypharmacy and Its Relation to Metabolic Syndrome in Patients With Schizophrenia: An Egyptian Study. J Clin Psychopharmacol. 2018;38:27-33.

70. **Zoubir B**. La prescription ambulatoire des psychotropes à l'EHS psychiatrique d'El Madher Batna : Etude transverale sur trois mois. Batna J Med Sci. 2016;2-8.

71. **Wu E-L, Chien I-C, Lin C-H, Chou Y-J, Chou P**. Increased risk of hypertension in patients with major depressive disorder: A population-based study. J Psychosom Res. 2012;73:169-74.

72. **Abo Alrob O, Alazzam S, Alzoub K, Nusair M, Amawi H, Karasneh R, et al**. The Effect of Long-Term Second-Generation Antipsychotics Use on the Metabolic Syndrome Parameters in Jordanian Population. Medicina (Mex). 2019;55.

73. **St-Pierre J, Fortin A, Parent M, Drolet B**. Description de l'effet sur l'ECG de l'ajout d'un médicament pouvant prolonger l'intervalle QTc. Pharmactuel. 2015;48.

74. **Seftchick MW, Adler PH, Hsieh M, Wolfson AB, Chan STC, Webster BW, et al**. The prevalence and factors associated with QTc prolongation among emergency department patients. Ann Emerg Med. 2009;54:763-8.

75. **Beach S, Celano C, Noseworthy P, Januzzi J, Huffman J**. Allongement de l'intervalle QTc, torsades de pointes et médicaments psychotropes. Psychosomatics. 2013;54:1-13.

76. **Shulman M, Miller A, Misher J, Tentler A**. Managing cardiovascular disease risk in patients treated with antipsychotics: a multidisciplinary approach. J Multidiscip Heal. 2020;7:489-501.

77. **Stanniland C, Taylor D**. Tolerability of atypical antipsychotics. Drug Saf. 2000;22:195-214.

78. **Timour Q**. Pharmacovigilance cardiovasculaire des psychotropes: Prévention et conduite à tenir. :70.

79. **Sanidas E, Grassos C, Papadopoulos DP, Velliou M, Tsioufis K, Mantzourani M, et al**. Labile hypertension: a new disease or a variability phenomenon? J Hum Hypertens. 2019;33:436-43.

80. **Agnoletti D, Valbusa F, Labat C, Gautier S, Mourad J-J, Benetos A, et al**. Evidence for a Prognostic Role of Orthostatic Hypertension on Survival in a Very Old Institutionalized Population. Hypertens Dallas Tex 1979. 2016;67:191-6.

81. **Kario K**. Orthostatic hypertension-a new haemodynamic cardiovascular risk factor. Nat Rev Nephrol. 2013;9:726-38.

82. **Calanca A, Buclin T, Bryois C**. Vade-mecum de la thérapeuthique psychiatrique. Genève: RMS Editions; 2011.

83. **Rivière JP**. Dépression : étude française du risque d'hypertension artérielle sous inhibiteur de la recapture de la sérotonine [Internet]. VIDAL. 2018 [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/23000/depression_etude_francaise_du_risque_d_hypertension_arterielle_sous_inhibiteur_de_la_recapture_de_la_serotonine/

84. **Serveaux M, Pruijm M, Burnier M**. Médicaments : une cause sous-estimée d'hypertension artérielle. Rev Médicale Suisse. 2014;441:1661-5.

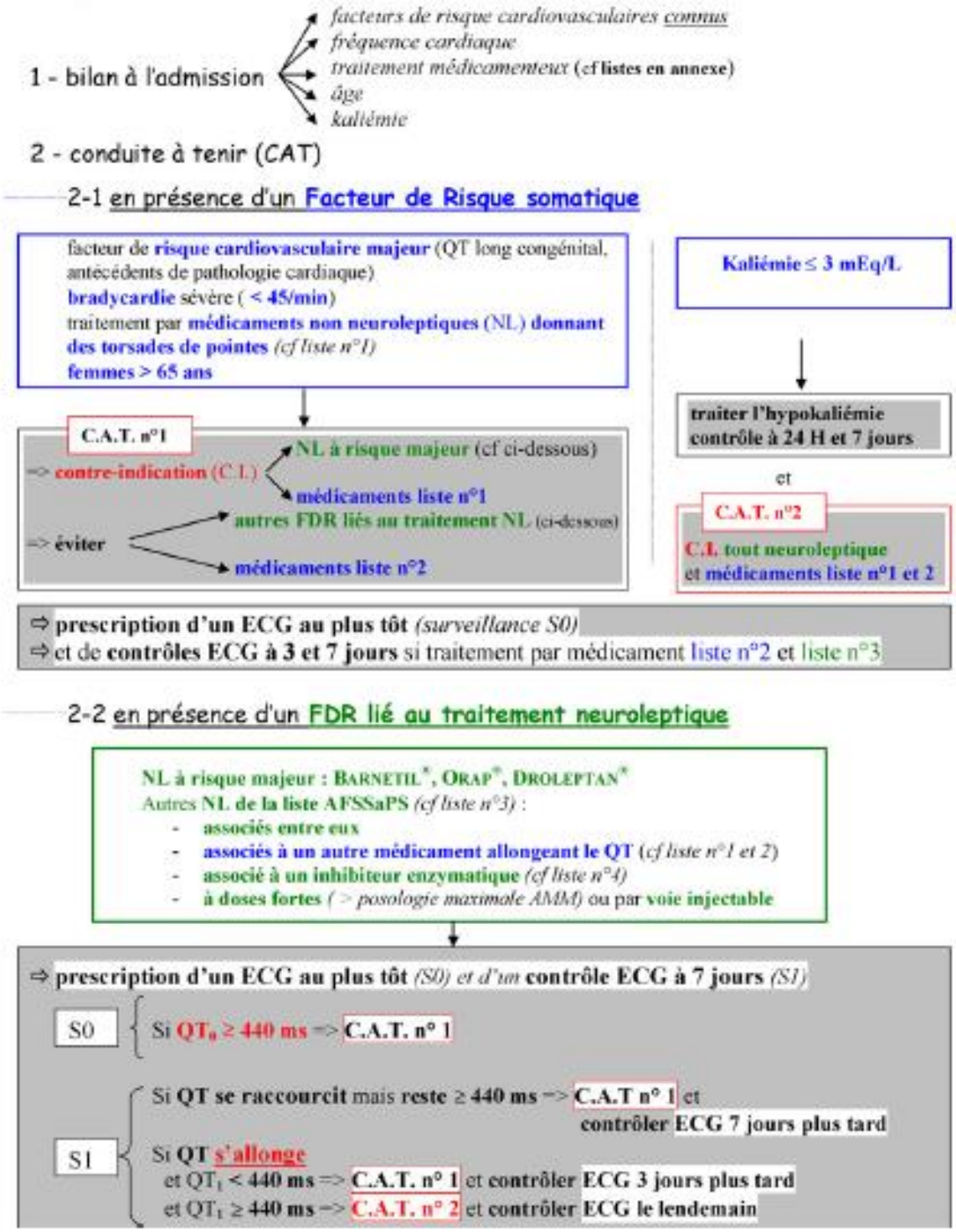
85. **Kivimäki M, Steptoe A**. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2018;15:215-29.

Annexes

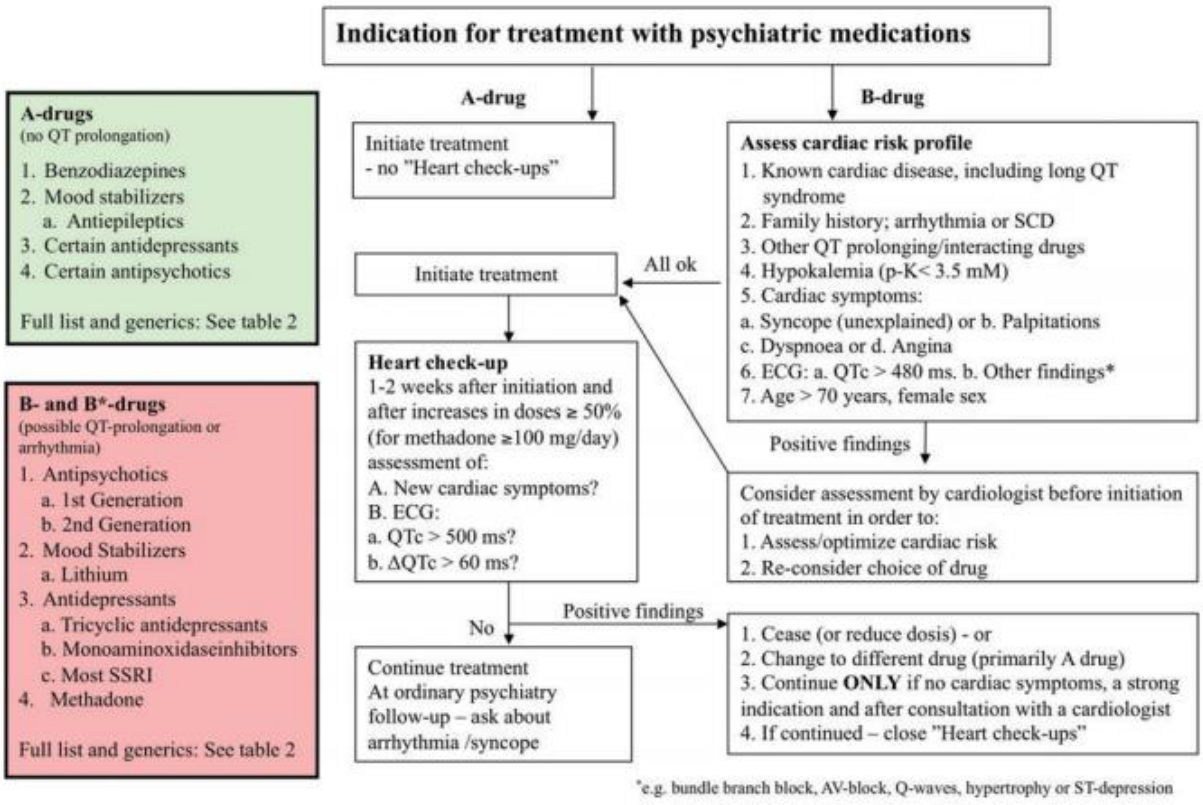
Liste des médicaments à risque de TdP (Pasquier M et al, 2013)

Principes actifs	Noms de spécialité	Classe/effet particularité
Médicaments à risque de torsades de pointe (il existe des preuves que le médicament utilisé dans l'indication reconnue prolonge l'intervalle QT et est à risque de provoquer des torsades de pointe (TdP))		
Amiodarone	Cordarone	Antiarythmique
Chloroquine	Nivaquine	Antimalarique
Clarithromycine	Klacid	Antibiotique
Chlorpromazine	Chlorazin	Antipsychotique/ antiémétique
Dompéridone	Motilium	Antinauséeux
Dropéridol	Dropéridol Sintetica	Antiémétique/antagoniste dopaminergique
Erythromycine	Erythrocine Eryaknen	Antibiotique; procinétique
Halopéridol	Haldol	Antipsychotique
Ibutilide	Corvert	Antiarythmique
Méthadone	Kétalgine Méthadone Streuli	Opiacé
Moxifloxacine	Avalox	Antibiotique
Pentamidine	Pentacarinat	Anti-infectieux
Quinidine	Cardioquin	Antiarythmique
Sotalol	Sotalex	Antiarythmique
Médicament avec possible risque de torsades de pointe (il existe des preuves que le médicament utilisé dans l'indication reconnue peut prolonger le QT, mais pas d'évidence d'un risque augmenté de TdP lors d'une utilisation adéquate du médicament)		
Alfuzosine	Xatral	Alpha1-bloqueur
Amantadine	Symmetrel PK-Merz	Dopaminergique
Atazanavir	Reyataz	Inhibiteur de la protéase: VIH
Azithromycine	Zithromax	Antibiotique
Chloral hydrate	Nervifène	Sédatif, hypnotique
Clozapine	Clopin Léponex	Antipsychotique
Dronédarone	Multaq	Antiarythmique
Foscarnet	Foscavir	Antiviral: VIH
Lévofloxacine	Tavanic	Antibiotique
Lithium	Litarex, Lithiofor Priadel retard Quilonorm/-retard	Antimaniaque
Octréotide	Sandosatin	Analogue de la somatostatine
Ondansétron	Zofran	Antiémétique
Quétiapine	Seroquel	Antipsychotique
Rispéridone	Risperdal	Antipsychotique
Tacrolimus	Prograf	Immunosuppresseur
Tamoxifène	Nolvadex, Tamec 20	Antiœstrogène
Vardénafil	Levitra	Inhibiteur phosphodiestérase
Venlafaxine	Efexor	Antidépresseur
Voriconazole	Vfend	Antifongique
Médicament avec risque conditionnel de torsades de pointe (il existe des preuves que le médicament utilisé dans l'indication reconnue prolonge l'intervalle QT et est à risque de provoquer des TdP, mais seulement dans certaines conditions (surdosage, interractions…)		
Ciprofloxacine	Ciproxine	Antibiotique
Citalopram	Seropram	Antidépresseur
Fluconazole	Diflucan	Antifongique
Fluoxétine	Fluctine	Antidépresseur
Sertraline	Zoloft	Antidépresseur
Triméthoprime/ sulfamé-thoxazole	Bactrim	Antibiotique

Protocole de surveillance cardiologique des patients traités par neuroleptiques (Frimas v et al, 2007)



Algorithme pour reduire le risque d'arythmies cardiaques au cours du traitement avec des médicaments psychotropes (Fanoe et al, 2014)



European Heart Journal

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

J'ai été informé du but de l'étude portant sur : Les modifications cardiovasculaires induites par les psychotropes chez les patients suivis au CNHUP de Cotonou. Il m'a été clairement expliqué les objectifs visés par les chercheurs ainsi que les avantages et inconvénients liés à ma participation. J'ai bien compris que cette étude n'entravera en aucune manière ma sécurité sanitaire. Ces derniers m'ont garanti la confidentialité des informations qui seront recueillies.

J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions aux membres de l'équipe de recherche. Les réponses m'ont été fournies dans un langage que je comprends.

En foi de quoi, je donne librement mon consentement à participer à cette étude.

Date : **Signature** :

	A. Identité du patient	Numéro de la fiche └┴┴┴┴┴┴┘
1.	Date d'inclusion	└┴┘ └┴┘ └┴┴┴┘ JJ/MM/AAAA └┴┘ └┴┘ hrs mins
2.	Le consentement a été obtenu (oral et écrit)	Oui / Non
3.	Nom de famille	……
4.	Prénoms	……
5.	Age	└┴┴┘ ans
6.	Sexe	**M** **F**
7.	Profession	Revendeur (se) / Artisan, entrepreneur, commerçant / Employé(e) ou fonctionnaire / Étudiant(e) ou apprenti(e) / Agriculteur / Ouvrier agricole / Maître (sse) de maison / Retraités/ Inactifs autres (précisez ……)
8.	Religion	Musulmane/ Catholique/ Autre chrétienne / Animiste/ Autre…….
9.	Situation matrimoniale	Célibataire Marié/en couple Veuf(ve)
10.	Numéro de téléphone / personne à contacter	└┴┘ └┴┘ └┴┘ └┴┘ / └┴┘ └┴┘ └┴┘ └┴┘ Travail / Domicile / Personnel / Propriétaire / Voisin / Famille / Ami ou Proche / Autre …….
11.	Adresse complète (Ville, Quartier, Carré, Miason)	…… …… ……
12.	Mode de suivi	1. Patient hospitalisé 2. Suivi ambulatoire
	B. Antécédents	
13.	Maladies organiques connues	Oui / non Si oui, Préciser : Diabète Drépanocytose Asthme Ulcère GD
14.	Contraception hormonale	Oui / non Si oui, molécule…….. Voie d'administration : 1- per os, 2- IM/sous cutané 3- IV
15.	Consommation de tabac (cigarettes, cigares, pipes, tabac à priser ou à mâcher) au cours des 12 derniers mois	oui /non Si oui, consommation : occasionnelle / journalière Si journalière, nombre de paquets-années : └┴┘ PA
16.	16.1 Consommation d'alcool (choukoutou, bière, vin, liqueur, ou Sodabi) ces 12 derniers mois ? 16.2 quantité consommée en moyenne par jour	Décrire ---------- ---------- Nombre de verres standard └┴┘
17.	Consommation de substances psychoactives	Oui / non Si oui, préciser 1. Marijuana 2. Cocaîne 3. Tramadol 4. Autres ……..

LES MODIFICATIONS CARDIOVASCULAIRES INDUITES PAR LES PSYCHOTROPES CHEZ LES PATIENTS SUIVIS AU CNHUP DE COTONOU E

18.	Antécédent de prise de psychotropes	Oui / non Si oui, ○ date de la dernière prise ⌊_⌋⌊_⌋ ⌊_⌋⌊_⌋ ⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋ JJ/MM/AAAA ○ Durée de traitement ⌊_⌋⌊_⌋ ○ Diagnostic :…….. ○ molécule et classe :……. ○ périodicité :…….. voie d'administration, durée du traitement ……
19.	ECG antérieur	Oui / Non Si oui, donner les résultats : …… …… ……
20.	Atcd cardiovasculaires chez un patient du 1er degré :	oui / non Si oui préciser : 1.IDM 2. AVC < 55 ans pour le père ou < 65 ans pour la mère) 3. mort subite inexpliquée coronaires
	C. Diagnostic	
21.	Diagnostic retenu en psychiatrie	1. Trouble psychotique aigu 2.Trouble anxieux 3. Schizophrénie 4. Dépression 5. Troubles bipolaires 6. Trouble délirant chronique 7. Pharmaco psychose 8. Autres (préciser) :……
	D. Traitement	
22.	Traitement d'urgence reçu avant le premier examen?	oui / non Si oui préciser : (molécules, posologie, durée du traitement en heure) - - -
23.	Molécule 1……..	• Classe thérapeutique : 1. Neuroleptique 2. Normo thymique 3. Antidépresseurs …… • Dosage …… • Périodicité : 1- jours : a) 1 prise b) 2 prises c) 3 prises ; 2- semaines : a) 1 prise b) 2 prises c) ≥ 3 prises 3- mois : a) 1 prise b) 2 prises c) ≥ 3 prises Autres :…… • Voie d'administration : 1- per os, 2- IM 3- IV • Durée de traitement : Date de début : ⌊_⌋⌊_⌋ ⌊_⌋⌊_⌋ Date d'arrêt : ⌊_⌋⌊_⌋ ⌊_⌋⌊_⌋ Durée (semaines) :
24.	Molécule 2……	• Classe thérapeutique : 1. Neuroleptique 2. Normo thymique 3. Antidépresseurs ……

		• Dosage … • Périodicité : 1- jours : a) 1 prise b) 2 prises c) 3 prises ; 2- semaines : a) 1 prise b) 2 prises c) ≥ 3 prises 3- mois : a) 1 prise b) 2 prises c) ≥ 3 prises Autres :…… • Voie d'administration : 1- per os, 2- IM, 3- IV • Durée de traitement : Date de début : ⌊_⌊_⌋ ⌊_⌊_⌋ Date d'arrêt : ⌊_⌊_⌋ ⌊_⌊_⌋ Durée (semaines) :
25.	Molécule 3……	• Classe thérapeutique : 1. Neuroleptique 2. Normo thymique 3. Antidépresseurs …… • Dosage … • Périodicité : 1- jours : a) 1 prise b) 2 prises c) 3 prises ; 2- semaines : a) 1 prise b) 2 prises c) ≥ 3 prises 3- mois : a) 1 prise b) 2 prises c) ≥ 3 prises Autres :…… • Voie d'administration : 1- per os, 2- IM, 3- IV • Durée de traitement : Date de début : ⌊_⌊_⌋ ⌊_⌊_⌋ Date d'arrêt : ⌊_⌊_⌋ ⌊_⌊_⌋ Durée (semaines) :
26.	Autres thérapeutiques	1) Supplémentation vitaminique 2) Psychothérapies 3) Antibiothérapie 4) antipaludiques 5) antihistaminique
	E. Examen physique	
27.	POIDS (Kg)	⌊_⌊_⌊_⌋
28.	TAILLE (cm)	⌊_⌊_⌊_⌋
29.	IMC (Kg/m²)	⌊_⌊_⌊_⌋
30.	Tour de taille (cm)	⌊_⌊_⌊_⌋
31.	Pression artérielle assise/couchée	

	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	FC (b/min)
1ère prise			
2ème prise			
3ème prise			

Pression artérielle debout

	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	FC (b/min)
1 min			
2 mins			
3 mins			

32.	Fréquence respiratoire au repos (cpm)	⌊_⌊_⌋
33.	OMI (Œdème des membres inférieurs)	NON OUI : BILATERAUX/ UNILATERAL DROIT / UNILATERAL GAUCHE Si OUI GODET : Oui / Non

	F. Résultats ECG initial	
34.	Rythme sinusal	Oui / non
35.	Rythme régulier	oui / non
36.	Trouble du rythme	oui / non Si oui, Type : 1. Bradycardie sinusale 2. Extrasystoles 3. Autres
37.	Axe du QRS	……
38.	Durée du QRS (Msec)	└┘└┘└┘
39.	Intervalle PR (Msec)	└┘└┘└┘
40.	FC	└┘└┘└┘
41.	Intervalle QT	└┘└┘└┘
42.	Syndrome de repolarisation précoce	Oui / non Si oui précisez le type …… Si oui précisez le territoire……
43.	Troubles conductifs intraventriculaires	oui / non Si oui préciser le(s) type
44.	Indices d'hypertrophie du ventricule gauche	• Sokolow-lyon └┘└┘└┘ • Cornell └┘└┘└┘ • Léwis └┘└┘└┘
45.	Anomalie spécifique de la repolarisation	oui / non • Si oui quel type ? 1. ischémie sous-épicardique, 2. ischémie sous-endocardique, 3. aspect QS, 4. onde Q de nécrose , 5. lésion sous-épicardique, 6. lésions sous-endocardique 7. onde T plate • Si oui, 1. isolé dans une dérivation 2. dans au moins 2 dérivations contiguës (systématisé) • Si isolé, préciser la dérivation…….. • Si systématisé, préciser le territoire :……
46.	Conclusion	
	G. Examens biologiques utiles	
47.	Kaliémie(mEq/l)	└┘└┘└┘
48.	Natrémie(mEq/l)	└┘└┘└┘
49.	Glycémie à jeûn (g/l)	└┘└┘└┘

50.	Urée/créatininémie	⌊_⌊_⌊_⌋
51.	Clairance de la créatinine	⌊_⌊_⌊_⌋
52.	Transaminases hépatiques (ALAT/ASAT	⌊_⌊_⌊_⌋
53.	Autres	⌊_⌊_⌊_⌋ ⌊_⌊_⌊_⌋

1 er Rendez-vous (2 semaines) de traitement

54. Effets secondaires signalés par le patient

Oui/ non
Si oui, préciser le type :

- Cardiovasculaires

1.Dyspnée 2. Palpitations 3. Douleur thoracique 4. Vertige
5. Céphalées 6. Syncope 7. Lipothymie

- Gastro-intestinaux

1.Nausée 2. Vomissements 3. Diarrhées 4. Constipation

- Neurologiques :……

H. Examen physique

55. POIDS (Kg) └─┴─┴─┘

56. TAILLE (cm) └─┴─┴─┘

57. IMC (Kg/m²) └─┴─┴─┘

58. Tour de taille (cm) └─┴─┴─┘

59.

Pression artérielle assise/couchée

	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	FC (b/min)
1ère prise			
2ème prise			
3ème prise			

Pression artérielle debout

	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	FC (b/min)
1 min			
2 mins			
3 mins			

60. Fréquence respiratoire au repos (cpm) └─┴─┴─┘

61. OMI (Œdème des membres inférieurs)

NON
OUI : BILATERAUX/ UNILATERAL DROIT / UNILATERAL GAUCHE
Si OUI GODET : Oui / Non

I. Résultats ECG contrôle 1

62. Rythme sinusal — Oui / non

63. Rythme régulier — oui / non
Si non, préciser le trouble du rythme……

64. Trouble du rythme — oui / non
Si oui, Type : 1. Bradycardie sinusale 2. Extrasystoles 3. Autres

65. Axe du QRS ……

66. Durée du QRS (Msec) └─┴─┴─┘

67. Intervalle PR (Msec) └─┴─┴─┘

68. FC └─┴─┴─┘

69. Intervalle QT └─┴─┴─┘

70. Syndrome de repolarisation précoce
Oui / non
Si oui précisez le type ……
Si oui précisez le territoire……

71. Troubles conductifs intraventriculaires — oui / non
Si oui préciser le(s) type

72.	Indices d'hypertrophie du ventricule gauche	• Sokolow-lyon └─┘─┘─┘ • Cornell └─┘─┘─┘ • Léwis └─┘─┘─┘
73.	Anomalie spécifique de la repolarisation	oui / non • Si oui quel type ? 1. ischémie sous-épicardique, 2. ischémie sous-endocardique, 3. aspect QS, 4. onde Q de nécrose , 5. lésion sous-épicardique, 6. lésions sous-endocardique 7. onde T plate • Si oui, 1. isolé dans une dérivation 2. dans au moins 2 dérivations contiguës (systématisé) • Si isolé, préciser la dérivation…….. • Si systématisé, préciser le territoire :……
74.	Conclusion	

2 eme Rendez-vous (6 semaines) de traitement

	Effets secondaires signalés par le patient	Oui/ non Si oui, préciser le type : • Cardiovasculaires 1.Dyspnée 2. Palpitations 3. Douleur thoracique 4. Vertige 5. Céphalées 6. Syncope 7. Lipothymie • Gastro-intestinaux 1.Nausée 2. Vomissements 3. Diarrhées 4. Constipation • Neurologiques :……
	J. Examen physique	
75.	POIDS (Kg)	└─┴─┴─┘
76.	TAILLE (cm)	└─┴─┴─┘
77.	IMC (Kg/m²)	└─┴─┴─┘
78.	Tour de taille (cm)	└─┴─┴─┘
79.	Pression artérielle assise/couchée PAS (mm Hg) / PAD (mm Hg) / FC (b/min) 1ère prise 2ème prise 3ème prise Pression artérielle debout PAS (mm Hg) / PAD (mm Hg) / FC (b/min) 1 min 2 mins 3 mins	
80.	Fréquence respiratoire au repos (cpm)	└─┴─┴─┘
81.	OMI (Œdème des membres inférieurs)	NON OUI : BILATERAUX/ UNILATERAL DROIT / UNILATERAL GAUCHE Si OUI GODET : Oui / Non
	K. Résultats ECG contrôle 2	
82.	Rythme sinusal	Oui / non
83.	Rythme régulier	oui / non Si non, préciser le trouble du rythme……
84.	Trouble du rythme	oui / non Si oui, Type : 1. Bradycardie sinusale 2. Extrasystoles 3. Autres
85.	Axe du QRS	……
86.	Durée du QRS (Msec)	└─┴─┴─┘
87.	Intervalle PR (Msec)	└─┴─┴─┘
88.	FC	└─┴─┴─┘
89.	Intervalle QT	└─┴─┴─┘
90.	Syndrome de repolarisation précoce	Oui / non Si oui précisez le type …… Si oui précisez le territoire……
91.	Troubles conductifs intraventriculaires	oui / non Si oui préciser le(s) type

92.	Indices d'hypertrophie du ventricule gauche	• Sokolow-lyon └─┘─┘─┘ • Cornell └─┘─┘─┘ • Léwis └─┘─┘─┘
93.	Anomalie spécifique de la repolarisation	oui / non • Si oui quel type ? 1. ischémie sous-épicardique, 2. ischémie sous-endocardique, 3. aspect QS, 4. onde Q de nécrose , 5. lésion sous-épicardique, 6. lésions sous-endocardique 7. onde T plate • Si oui, 1. isolé dans une dérivation 2. dans au moins 2 dérivations contiguës (systématisé) • Si isolé, préciser la dérivation…….. • Si systématisé, préciser le territoire :……
94.	Conclusion	

<table>
<tr><th colspan="3">3ème Rendez-vous (10 semaines) de traitement</th></tr>
<tr><td></td><td>Effets secondaires signalés par le patient</td><td>Oui/ non
Si oui, préciser le type :
• Cardiovasculaires
1.Dyspnée 2. Palpitations 3. Douleur thoracique 4. Vertige
5. Céphalées 6. Syncope 7. Lipothymie
• Gastro-intestinaux
1.Nausée 2. Vomissements 3. Diarrhées 4. Constipation
• Neurologiques :……</td></tr>
<tr><td></td><td>L. Examen physique</td><td></td></tr>
<tr><td>95.</td><td>POIDS (Kg)</td><td>└┴┴┴┘</td></tr>
<tr><td>96.</td><td>TAILLE (cm)</td><td>└┴┴┴┘</td></tr>
<tr><td>97.</td><td>IMC (Kg/m²)</td><td>└┴┴┴┘</td></tr>
<tr><td>98.</td><td>Tour de taille (cm)</td><td>└┴┴┴┘</td></tr>
<tr><td>99.</td><td colspan="2">
<table>
<tr><td colspan="4">Pression artérielle assise/couchée</td></tr>
<tr><td></td><td>PAS (mm Hg)</td><td>PAD (mm Hg)</td><td>FC (b/min)</td></tr>
<tr><td>1ère prise</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>2ème prise</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>3ème prise</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
<table>
<tr><td colspan="4">Pression artérielle debout</td></tr>
<tr><td></td><td>PAS (mm Hg)</td><td>PAD (mm Hg)</td><td>FC (b/min)</td></tr>
<tr><td>1 min</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>2 mins</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>3 mins</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>100.</td><td>Fréquence respiratoire au repos (cpm)</td><td>└┴┴┴┘</td></tr>
<tr><td>101.</td><td>OMI (Œdème des membres inférieurs)</td><td>NON
OUI : BILATERAUX/ UNILATERAL DROIT / UNILATERAL GAUCHE
Si OUI GODET : Oui / Non</td></tr>
<tr><td></td><td>M. Résultats ECG contrôle 3</td><td></td></tr>
<tr><td>102.</td><td>Rythme sinusal</td><td>Oui / non</td></tr>
<tr><td>103.</td><td>Rythme régulier</td><td>oui / non
Si non, préciser le trouble du rythme……</td></tr>
<tr><td>104.</td><td>Axe du QRS</td><td>……</td></tr>
<tr><td>105.</td><td>Durée du QRS (Msec)</td><td>└┴┴┴┘</td></tr>
<tr><td>106.</td><td>Intervalle PR (Msec)</td><td>└┴┴┴┘</td></tr>
<tr><td>107.</td><td>FC</td><td>└┴┴┴┘</td></tr>
<tr><td>108.</td><td>Intervalle QT</td><td>└┴┴┴┘</td></tr>
<tr><td>109.</td><td>Syndrome de repolarisation précoce</td><td>Oui / non
Si oui précisez le type ……
Si oui précisez le territoire……</td></tr>
<tr><td>110.</td><td>Troubles conductifs intraventriculaires</td><td>oui / non
Si oui préciser le(s) type</td></tr>
<tr><td>111.</td><td>Indices d'hypertrophie du ventricule gauche</td><td>• Sokolow-lyon └┴┴┴┘
• Cornell └┴┴┴┘
• Léwis └┴┴┴┘</td></tr>
</table>

112.	Anomalie spécifique de la repolarisation	oui / non • Si oui quel type ? 1. ischémie sous-épicardique, 2. ischémie sous-endocardique, 3. aspect QS, 4. onde Q de nécrose , 5. lésion sous-épicardique, 6. lésions sous-endocardique 7. onde T plate • Si oui, 1. isolé dans une dérivation 2. dans au moins 2 dérivations contiguës (systématisé) • Si isolé, préciser la dérivation…….. • Si systématisé, préciser le territoire :……
113.	Conclusion	

MINISTERE DE LA SANTE
REPUBLIQUE DU BENIN

BP 01-882
BENIN
Tél. +229 21 33 2178/ 21 33 21 63
info@sante.gouv.bj
www.sante.gouv.bj

CENTRE NATIONAL HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE PSYCHIATRIE (CNHUP) DE COTONOU
08BP:0155 COTONOU TEL:21-30-10-44 / 22-04-35-65 E-mail:cnhupc@yahoo.fr / cnhupc@gmail.com

Cotonou, le 05 août 2019

N° 076-2019/MS/CNHUP-C

AUTORISATION D'ENQUETE EN VUE DE REDACTION DE LA THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

Dans le cadre de la rédaction de sa thèse de doctorat en médecine à la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou (FSS/UAC), le doctorant **CHITOU-SANNI Sanni Sawbane Akandélèro** est autorisé à effectuer des enquêtes du 08 août au 20 décembre 2019 sur le thème << **les modifications cardiovasculaires induites par les psychotropes chez les patients suivis au Centre National Hospitalier et Universitaire de Psychiatrie de Cotonou**>>.

Durant son enquête, l'intéressé fera preuve d'assiduité et d'abnégation au travail.

En foi de quoi, la présente **Autorisation** lui est délivrée.

Centre National Hospitalier Universitaire de Psychiatrie (CNHUP) de Cotonou - MS -
Le Directeur

Prof. Agrégé GANSOU Grégoire Magloire
Directeur du CNHUP-C

NB : Toutes ratures ou surcharges annulent la validité de cette autorisation.

TABLE DES MATIERES

Dédicace xv

Remerciements xix

Hommages à nos Maîtres xxii

Sommaire xxvi

Liste des sigles et acronymes xxviii

Liste des tableaux xxxi

Liste des figures xxxvi

Introduction 1

1. Généralités 3

1.1 Définition des concepts 4

1.1.1. Médicament 4

1.1.2. Psychotropes 4

1.1.3. Substances vénéneuses 4

1.1.4. Modifications cardiovasculaires 4

1.1.5. Anomalie cardiovasculaire 5

1.1.6. Incidence 5

1.2 Revue de la littérature 5

1.2.1. Pharmacologie des psychotropes 5

1.2.1.1 Les neuroleptiques [9] 6

1.2.1.1.1 Classification des neuroleptiques 6

1.2.1.1.2 Indications thérapeutiques des neuroleptiques 11

1.2.1.1.3 Pharmacodynamie des neuroleptiques 12

1.2.1.1.4 Profil des effets indésirables des neuroleptiques 12

1.2.1.1.5 Pharmacocinétique des neuroleptiques 16
1.2.1.2 Les antidépresseurs 23
1.2.1.2.1 Pharmacodynamie et classification des antidépresseurs 23
1.2.1.2.2 Pharmacocinétique des antidépresseurs 24
1.2.1.2.3 Indications des antidépresseurs 25
1.2.1.2.4 Effets secondaires des antidépresseurs 25
1.2.1.3 Les thymorégulateurs ou normothymiques 27
1.2.1.3.1 Pharmacodynamie de la carbamazépine 27
1.2.1.3.2 Pharmacocinétique de la carbamazépine 27
1.2.1.3.3 Indications des normothymiques 28
1.2.1.3.4 Effets secondaires des normothymiques 28
1.2.2. Physiologie Cardiaque 29
1.2.2.1 Rappels anatomiques sur le tissu nodal 29
1.2.2.2 La conduction électrique et la conductivité cardiaque 30
1.2.2.3 Fonctionnement de la pompe cardiaque 31
1.2.2.4 Le potentiel d'action cardiaque 32
1.2.2.5 Rappels sur la pression artérielle 34
1.2.2.5.1 Le débit cardiaque 35
1.2.2.5.2 Les résistances vasculaires 36
1.2.2.6 Innervation cardiaque 37
1.2.2.7 L'électrocardiogramme 39
1.2.3. Cardiotoxicité des psychotropes 42
1.2.3.1 Anomalies cardiovasculaires induites par les psychotropes en général 42

1.2.3.2 Anomalies cardiovasculaires retrouvées par classes de psychotropes 44
1.2.3.3 Facteurs de risque de survenue des anomalies cardiovasculaires.. 45
2. Cadre, matériels et méthodes d'étude 50
2.1. Cadre d'étude 50
2.1.1. Historique du centre 50
2.1.1.1. Statut du Centre 51
2.1.1.2. Localisation du centre 52
2.1.1.3. Les objectifs et activités du centre 52
2.1.1.4. Les ressources du centre 52
2.1.1.4.1. Ressources humaines 52
2.1.1.4.2. Ressources matérielles 53
2.1.1.4.3. Ressources financières 53
2.2. Méthodes d'étude 56
2.2.1. Nature et période d'étude 56
2.2.2. Population d'étude 56
2.2.3. Critères d'éligibilité 56
2.2.4. Sélection de la population d'étude 57
2.2.5. Taille de la population d'étude 57
2.2.6. Variables 57
2.2.6.1. Variable dépendante 57
2.2.6.2. Variables indépendantes 57
2.2.6.3. Opérationnalisation des variables 58

2.2.7. Collecte des données 61
2.2.7.1. Méthode de collecte 61
2.2.7.2. Outils de collecte de données 61
2.2.7.3. Equipe de Collecte 61
2.2.7.4. Déroulement de l'étude 62
2.2.7.5. Traitement des données 63
2.2.8. Considérations éthiques 65
2.2.9. Contraintes et difficultés 65
3. Résultats 66
3.1. Description des patients inclus 68
3.1.1. Caractéristiques sociodémographiques de la population 68
3.1.1.1. Age et sexe 68
3.1.1.2. Situation matrimoniale, religion et profession 69
3.1.1.3. Mode de suivi 70
3.1.2. Antécédents des patients 71
3.1.2.1. Antécédents familiaux 71
3.1.2.2. Antécédents personnels 71
3.1.2.3. Facteurs de risque cardiovasculaire 71
3.1.3. Aspect de l'électrocardiogramme de base 73
3.1.3.1. Rythme sinusal 73
3.1.3.2. La fréquence cardiaque 73
3.1.3.3. Anomalies spécifiques de la repolarisation 73
3.1.3.4. Troubles conductifs atrio-ventriculaires 73
3.1.3.5. Troubles conductifs intra-ventriculaires 73

3.1.3.6. Intervalle QTc 73

3.2 Description des thérapeutiques utilisées 74

3.2.1. Nombre de molécules utilisées 74

3.2.2. Classes de psychotropes, molécules, dosages, fréquences d'utilisation et voie d'administration 75

3.2.3. Autres thérapeutiques utilisées 77

3.3. Incidence des modifications cardiovasculaires 78

3.3.1. Les anomalies cardiovasculaires chez les patients suivis 78

3.3.2. Incidence des modifications cardiovasculaires 79

3.3.3. Incidence cumulée par types d'anomalies 80

3.3.4. Taux d'incidence des modifications cardiovasculaires 81

3.4. Facteurs associés à la survenue des modifications cardiovasculaires 82

3.4.1. Facteurs associés à la survenue de la Pression Artérielle Elevée (PAE) 82

3.4.1.1. Relation entre la survenue de la PAE et les facteurs sociodémographiques 82

3.4.1.2. Relation entre la survenue de la PAE et les facteurs de risque comportementaux 83

3.4.1.3. Relation entre la survenue de la PAE et les données anthropométriques des patients 84

3.4.1.4. Relation entre la survenue de la PAE et les classes de psychotropes utilisées 85

3.4.2. Facteurs associés à la survenue de la tachycardie 86

3.4.2.1. Relation entre la survenue de la tachycardie et les facteurs sociodémographiques chez les patients suivis 86

3.4.2.2. Relation entre la survenue de la tachycardie et les facteurs de risque comportementaux chez les patients suivis 88

3.4.2.3. Relation entre la survenue de la tachycardie et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes 89

3.4.2.4. Relation entre la survenue de la tachycardie et les classes de psychotropes utilisées 89

3.4.3. Facteurs associés à la survenue de l'hypertension orthostatique (HTO) 90

3.4.3.1. Relation entre la survenue de l'HTO et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous psychotropes 90

3.4.3.2. Relation entre la survenue de l'HTO et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes 91

3.4.3.3. Relation entre la survenue de l'HTO et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes 92

3.4.3.4. Relation entre la survenue de l'HTO et les classes de psychotropes utilisées 93

3.4.4. Facteurs associés à la survenue de l'hypotension orthostatique (HO). 94

3.4.4.1. Relation entre la survenue de l'HO et les facteurs sociodémographiques..... 94

3.4.4.2. Relation entre survenue de l'HO et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes 95

3.4.4.3. Relation entre la survenue de l'HO et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes 96

3.4.4.4. Relation entre la survenue de l'HO et les classes de psychotropes utilisées 97

3.4.5. Facteurs associés à la survenue du QTc allongé chez les patients mis sous psychotropes 98

3.4.5.1. Relation entre la survenue du QTc allongé et les facteurs sociodémographiques chez les patients suivis 98

3.4.5.2. Relation entre la survenue du QTc allongé et les facteurs de risque comportementaux chez les patients mis sous psychotropes 99

3.4.5.3. Relation entre la survenue du QTc allongé et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes 100

3.4.5.4. Relation entre la survenue du QTc allongé et les classes de psychotropes utilisées 101

3.4.6. Facteurs associés à la survenue d'anomalies spécifiques de la repolarisation (ASR) chez les patients suivis 102

3.4.6.1. Relation entre la survenue d'ASR et les facteurs sociodémographiques chez les patients mis sous traitement 102

3.4.6.2. Relation entre la survenue d'ASR et les facteurs comportementaux chez les patients suivis 103

3.4.6.3. Relation entre la survenue d'ASR et les données anthropométriques des patients mis sous psychotropes 104

3.4.6.4. Relation entre la survenue d'une ASR et les classes de psychotropes utilisées 105

3.4.7. Facteurs associés au surpoids et à l'obésité chez les patients suivis.... 106

3.5. Evaluation de l'allongement des QTc aux contrôles par rapport au QTc initial 108

4. Discussion 110

4.1. Atteinte des objectifs de l'étude 111

4.2. Validité des résultats de l'étude 112
4.3. Comparaison des résultats avec ceux d'autres auteurs 113
4.3.1. Caractéristiques sociodémographiques des patients suivis 113
4.3.2. Les facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients inclus 115
4.3.3. Thérapeutiques reçues 118
4.3.4. Incidence des anomalies cardiovasculaires 119
4.3.5. Facteurs associés à la survenue des anomalies 122
Conclusion 125
Suggestions 127
A l'endroit des autorités politiques 128
Au ministère de la santé 128
A l'endroit du personnel de santé 128
A l'endroit des patients et des garde malades 129
Références 132
Annexes ..... A

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant le peuple béninois et en présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que les considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers les maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs parents. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !

RESUME

Introduction : Les psychotropes sont des médicaments très prescrits en médecine et en psychiatrie, en particulier. Nonobstant leur efficacité notable, ils peuvent induire des modifications cardiovasculaires cliniques et électrocardiographiques chez les patients traités. Cette étude visait à étudier les modifications cardiovasculaires induites par les psychotropes chez les patients suivis au CNHUP de Cotonou, Bénin.

Méthodes : Il s'est agi d'une étude longitudinale (cohorte) prospective à visée descriptive et analytique qui s'est déroulée sur une période de 5 mois allant du 08 août au 20 décembre 2019. Tous les patients âgés de 18 ans ou plus, reçus en hospitalisation ou en consultation externe de psychiatrie et indemnes de maladies cardiovasculaires connues ont été inclus et examinés avant l'initiation du traitement par psychotropes (neuroleptiques, antidépresseurs, normothymiques). Les patients ayant un antécédent de trouble psychiatrique mais non traités depuis au moins 3 mois ont également été inclus. La pression artérielle en position couchée puis debout, la fréquence cardiaque, les paramètres anthropométriques ont été mesurés et un électrocardiogramme réalisé avant l'initiation du traitement psychotrope puis à 2, 6 et 10 semaines de traitement. La taille de la population d'étude était de 54. L'incidence cumulée et le taux d'incidence ont été calculés pour chaque anomalie cardiovasculaire cible.

Résultats : La tachycardie, l'hypertension orthostatique et l'allongement du QT corrigé étaient les plus fréquentes anomalies avec des taux d'incidences respectifs de 4,5 ; 3,6 et 3,0 pour 100 patients-semaine. L'hypotension orthostatique et les anomalies spécifiques de la repolarisation avaient chacune un taux d'incidence de 2,1 patients-semaine. La pression artérielle élevée avait un taux d'incidence de 1,8 patients-semaine. La polythérapie était fréquemment employée (83,3 %). Les patients traités par antidépresseurs présentaient 21,6 fois plus de risque d'avoir une pression artérielle élevée (IC95% [2,2-208,9]), tandis que les patients traités par normothymiques avaient 6,9 fois plus de risque d'avoir une tachycardie (IC95% [1,8-25,6]). Les travailleurs avaient 6,9 fois plus de risque d'avoir une tachycardie que les non travailleurs (IC95% [1,8-25,6]).

Conclusion : La collaboration entre les psychiatres et les cardiologues devrait être renforcée avec des protocoles standardisés de surveillance dans le but de garantir une meilleure innocuité du traitement par psychotropes.

Mots clés : Psychotropes, modifications cardiovasculaires, QTc long acquis, Hypertension orthostatique, Bénin.

ABSTRACT

Introduction : Psychotropic drugs are very prescribed in medicine and psychiatry, in particular. Notwithstanding their notable efficacy, they can induce clinical cardiovascular and electrocardiographic changes in treated patients. This study aimed to study the cardiovascular changes induced by psychotropic drugs in patients followed at the CNHU P at Cotonou, Benin.

Methods : This was a longitudinal (cohort) prospective study with descriptive and analytical aiming which took place over a period of 5 months going from August 08 to December 20, 2019. All patients aged 18 years or more, received in hospital or outpatient psychiatry and free from known cardiovascular diseases were included and examined before the initiation of treatment with psychotropic drugs (antipsychotics, antidepressants, mood stabilizers). Patients with a history of psychiatric disorder but not treated for at least 3 months were also included. Blood pressure when lying down and then standing, heart rate, anthropometric parameters were measured and an electrocardiogram performed before initiating psychotropic treatment and then at 2, 6 and 10 weeks of treatment. The study population size was 54. The cumulative incidence and incidence rate were calculated for each target cardiovascular abnormality.

Results : Tachycardia, orthostatic hypertension, and corrected QT prolongation were the most frequent abnormalities with respective incidence rates of 4,5; 3,6 and 3,0 per 100 patients-week. Orthostatic hypotension and specific repolarization abnormalities each had an incidence rate of 2,1 patients-week. High blood pressure had an incidence rate of 1,8 patients-week. Combination therapy was frequently used (83,3%). Patients treated with antidepressants were 21,6 times more likely to have high blood pressure (95%CI [2,2-208,9]), while patients treated with mood stabilizers were 6,9 times more likely to have tachycardia (95%CI [1,8-25,6]). Workers were 6,9 times more likely to have tachycardia than non-workers (95%CI [1,8-25,6]).

Conclusion : Collaboration between psychiatrists and cardiologists should be strengthened with standardized monitoring protocols in order to guarantee better safety of psychotropic treatment.

Keywords : Psychotropic drugs, cardiovascular changes, long QTc acquired, orthostatic hypertension, Benin.