



**HAL**  
open science

# Morts subites cardiaques attribuables à un traitement antipsychotique de seconde génération—étude autopsique rétrospective entre 2012 et 2018 à l’Institut Médico-Légal du C.H.U. Lapeyronie de Montpellier

J. Cornevaux, A. Adriansen, O. Mathieu, P.-A. Peyron, E. Baccino

## ► To cite this version:

J. Cornevaux, A. Adriansen, O. Mathieu, P.-A. Peyron, E. Baccino. Morts subites cardiaques attribuables à un traitement antipsychotique de seconde génération—étude autopsique rétrospective entre 2012 et 2018 à l’Institut Médico-Légal du C.H.U. Lapeyronie de Montpellier. *La Revue de Médecine Légale*, 2022, 13 (1), pp.9-16. 10.1016/j.medleg.2021.10.002 . hal-04585510

**HAL Id: hal-04585510**

**<https://hal.science/hal-04585510v1>**

Submitted on 22 Jul 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Morts subites cardiaques attribuables à un traitement antipsychotique de seconde génération – étude autopsique rétrospective entre 2012 et 2018 à l’Institut Médico-Légal du C.H.U. Lapeyronie de Montpellier.

Sudden cardiac death due to a second-generation antipsychotic treatment – retrospective study on autopsies from 2012 to 2018 at the Medico-Legal Institute of the C.H.U. Lapeyronie of Montpellier.

J. Cornevaux<sup>1</sup>, Aurélie Adriansen<sup>2</sup>, Olivier Mathieu<sup>3, 4</sup>, Pierre-Antoine Peyron<sup>2</sup>, E. Baccino<sup>2</sup>

1 : UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 15 avenue Charles Flahault, BP 14491, 34093 Montpellier Cedex 5

2 : Département de médecine légale, hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

3 : Unité de pharmacologie-toxicologie, département de pharmacologie médicale et toxicologie, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 5, France

4 : UMR 5569 Laboratoire Hydrosciences Montpellier, 15 avenue Charles Flahault, BP 14491, 34093 Montpellier Cedex 5

Jeremy Cornevaux, +33 6 34 53 28 13, [etudemscantipsy@gmail.com](mailto:etudemscantipsy@gmail.com)

Résumé :

Introduction :

Une des causes de la mort subite cardiaque est le syndrome du QT long, une cardiopathie électrique pouvant être provoquée notamment par un traitement antipsychotique. Suite à un cas de décès devant témoins en établissement psychiatrique d'un patient traité par antipsychotiques de seconde génération, nous avons réalisé une étude rétrospective sur l'ensemble des autopsies menées sur la période de 2012 à 2018 à l'Institut Médico-Légal du C.H.U. Lapeyronie de Montpellier. L'objectif de cette étude est de mettre en évidence des cas de morts subites cardiaques chez des patients traités par antipsychotiques atypiques.

Patients et méthodes : Nous avons considéré l'ensemble des 3625 autopsies réalisées dans la période de Janvier 2012 à Décembre 2018 ainsi que leurs rapports toxicologiques et, quand disponibles, les rapports d'anatomopathologie associés. Nous avons sélectionné les cas afin de ne conserver que ceux permettant l'hypothèse d'une mort subite cardiaque potentiellement induite par la prise d'antipsychotiques atypiques.

Résultats : Nous avons mis en évidence quatre cas de mort subite cardiaque avec une possible implication des antipsychotiques de seconde génération. Dans ces quatre cas, les rapports d'autopsies et/ou les résultats d'analyses toxicologiques

suggèrent l'hypothèse d'une mort subite cardiaque provoquée par un allongement de l'intervalle QT induit par les antipsychotiques comme cause possible du décès.

Conclusion : Nous avons mis en évidence quatre cas où la mort subite cardiaque induite par la prise d'antipsychotiques atypiques est l'hypothèse la plus probable. Le diagnostic moléculaire du syndrome du QT long permettrait de préciser cette hypothèse en mettant en évidence un terrain génétique particulier.

Mots clés : antipsychotiques, atypiques, seconde génération, autopsie, iatrogénie, intervalle QT, mort subite cardiaque, toxicologie, diagnostic moléculaire.

Summary :

Introduction:

One of the leading causes of sudden cardiac arrest is the long QT syndrome, an electrical cardiopathy that can be genetically transmitted or induced by a second generation antipsychotic treatment. Following a case of sudden cardiac arrest in front of witnesses in a psychiatric establishment of a patient treated with second-generation antipsychotics, we carried out a retrospective study of all the autopsies performed at the Institut Médico-Légal of the C.H.U. Lapeyronie of Montpellier from 2012 to 2018. The aim of this study is to highlight cases of similar sudden cardiac death in patients treated with atypical antipsychotics.

Patients and methods:

We considered all of the 3625 autopsies performed from January 2012 to December 2018 as well as their toxicological reports and, if available, the associated pathology reports. We selected the cases according to a system of inclusion criteria in order to retain only the cases where the conclusion of sudden cardiac death due to a long QT syndrome induced by second generation antipsychotics was the most plausible hypothesis.

#### Results:

Following this selection, we highlighted four cases of sudden cardiac death where second generation antipsychotics are possibly involved. In all four cases, autopsy reports and/or toxicological findings suggest sudden cardiac death caused by antipsychotics-induced QT prolongation as a possible cause of death.

#### Conclusion:

We found four cases where sudden cardiac death induced by the use of atypical antipsychotics is the most likely hypothesis. The molecular diagnosis of long QT syndrome would make it possible to clarify this hypothesis by highlighting a particular genetic background.

Key words: antipsychotics, atypical, second-generation antipsychotics, autopsy, iatrogenic, QT interval, schizophrenia, sudden cardiac death, toxicology, molecular autopsy

## Introduction :

La mort subite d'origine cardiaque est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme une mort naturelle, brutale et inattendue, et se manifeste moins d'une heure après l'apparition d'éventuels symptômes. Fishman et al. ont proposé deux catégories de mort subite : la première, dite mort subite certaine ou établie, survient sans cause évidente extracardiaque, avec présence d'un témoin ou, si non constatée par une tierce personne, survenant dans l'heure après apparition de symptômes. La deuxième catégorie concerne les morts subites probables, survenant sans cause évidente extracardiaque, en l'absence de témoin moins de 24 heures après le dernier contact avec le patient [1]. Le centre d'expertise mort subite (CMES) estime cette incidence entre 45 et 78 cas pour 100 000 personnes-année [2]. Ce mode de décès représente près de 10% de la mortalité totale et 50% de la mortalité cardiovasculaire [3-4]. La mort subite cardiaque se présente comme une tachycardie le plus souvent ventriculaire dégénérant en fibrillation ventriculaire ou en torsades de pointes. En l'absence d'anomalies structurelles en faveur d'une cardiopathie ischémique ou d'une cardiomyopathie, il est possible d'envisager comme cause principale de la mort subite cardiaque une cardiopathie électrique primaire de type canalopathie. Le syndrome du QT long fait partie de ces canalopathies et concerne les différents types de canaux  $K^+$ ,  $Na^+$  et  $Ca^{2+}$  cardiaques. Ce syndrome est défini par une augmentation de l'intervalle QT avec

un QTc supérieur à 480 ms, un score de Schwartz modifié pour l'évaluation du risque de la présence d'un syndrome du QT long supérieur à 3,5 pour une probabilité élevée, ou par l'identification d'une mutation génétique pathogène. Aujourd'hui, au moins dix-sept mutations ont été identifiées (nommées LQT1 à LQT17) avec trois génotypes principaux (LQT1, LQT2 et LQT3) représentant entre 85% et 99% des diagnostics [5-6]. La prévalence de cette mutation autosomique dominante est estimée à 1 pour 2000 à 2500 naissances [7-8].

De plus, le syndrome du QT long peut aussi être provoqué par des facteurs externes tels que la prise de médicaments antipsychotiques [9]. Pour rappel, les antipsychotiques de première génération sont caractérisés comme antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 tandis que les antipsychotiques de seconde génération bloquent aussi les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub>. Le mécanisme d'action provoquant cet allongement du QT par les antipsychotiques reste à confirmer. Cependant, il semblerait que les antipsychotiques interviennent dans le blocage des récepteurs hERG, canaux potassiques voltage-dépendants jouant un rôle dans la repolarisation du myocarde et pouvant ainsi entraîner un allongement du QT [10-12].

Notre réflexion sur ce sujet a été amenée par un cas de mort subite cardiaque avérée survenu le 24 Juillet 2012 en milieu psychiatrique au C.H.U. de Montpellier. Le tableau de mort subite décrit par les témoins oriente vers la

survenue brutale et aiguë d'un trouble du rythme cardiaque qui a pu être favorisé par la prise de médicaments antipsychotiques, notamment l'olanzapine. A partir de ce cas, nous avons souhaité mettre en évidence des cas similaires où l'hypothèse d'une cardiopathie électrique de type allongement du QT induite par un traitement antipsychotique de seconde génération – c'est-à-dire rispéridone, olanzapine, aripiprazole, quétiapine, clozapine, amisulpride, paliperidone, pimozide et tetrabenazine – semble être le mécanisme de décès le plus probable.

Patients et méthodes :

Une étude rétrospective descriptive a été réalisée, à partir des dossiers d'autopsies réalisés de Janvier 2012 à Décembre 2018 à l'Institut Médico-Légal du C.H.U. Lapeyronie de Montpellier. Les critères d'inclusion choisis sont : les cas pour lesquels une expertise toxicologique complémentaire a été réalisée, la présence d'au moins un antipsychotique de seconde génération dans les résultats d'analyses toxicologiques, l'absence de lésions traumatiques visibles pouvant expliquer le décès, et la suggestion d'une mort subite cardiaque dans la conclusion du rapport d'autopsie et/ou de toxicologie.

La recherche, l'identification et le dosage des antipsychotiques ont été réalisées par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). La recherche et le dosage des stupéfiants et apparentés ont été réalisées



par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS). Enfin, un screening de médicaments et toxiques est réalisé en utilisant différentes techniques chromatographiques (GC-MS, LC-MS/MS, HPLC-DAD). L'ensemble de ces analyses est réalisé sur les échantillons de sang périphérique prélevés lors de l'autopsie et après extractions en milieu liquide. Dans le cas où il était impossible de recueillir suffisamment de sang périphérique, les analyses ont été réalisées sur des échantillons de sang cardiaque et d'humeur vitrée. A noter que les analyses toxicologiques couvrent le spectre des analyses toxicologiques de référence.

Si elles étaient disponibles, nous avons aussi considéré les conclusions données par les rapports d'anatomopathologie, après avoir réalisé la sélection via les critères d'inclusion.

Résultats :

Au total, 3625 dossiers d'autopsie ont été étudiés ainsi que les rapports d'analyses toxicologiques associés sur la période allant de Janvier 2012 à Décembre 2018. Quatre cas de décès ont été identifiés comme potentiellement attribuables à la prise d'antipsychotiques de seconde génération, ce qui représente 1/906 cas ou 0,11% des autopsies réalisées sur cette période. Les personnes décédées étaient de sexe féminin dans un cas et masculin dans trois cas. L'âge moyen était de 35,5 ans avec un écart-type de 21,2 ans. Le poids moyen était de 91,2 kg avec un écart-type de

31,3 kg. L' IMC moyen était de 28,8 sachant que sur les quatre patients, deux d'entre eux présentaient un IMC > 25. A noter que sur les quatre cas présentés ci-dessous, trois d'entre eux sont décédés en milieu médicalisé.

Les conclusions des rapports d'autopsies sont résumées dans le tableau (1) et les résultats d'expertise toxicologiques dans le tableau (2).

Le cas n°1 concerne un homme de 22 ans, décédé en milieu hospitalier en 2012. Le patient était hospitalisé dans le service de psychiatrie du C.H.U. de Montpellier. Son historique médical décrit une psychose apparue à l'âge de 16 ans et une hospitalisation suite à un épisode psychotique majeur en 2011 avec sortie et retour au domicile familial 22 jours avant le décès. Dix jours avant le décès, le patient aurait fait un épisode anxieux le poussant à quitter son domicile. Il aurait été retrouvé sur la voie publique par la gendarmerie nationale qui l'aurait amené au service des urgences du C.H.U. Lapeyronie. Le patient est alors hospitalisé en milieu psychiatrique. Le matin de la veille de son décès, un psychiatre ayant examiné le patient décide de diminuer les posologies de ses traitements, l'ayant trouvé ralenti. Le soir, alors qu'il était en train de prendre son repas dans la salle à manger commune, le patient se serait levé, aurait tenté de marcher et aurait perdu connaissance en chutant sur la partie droite du front. D'après le compte rendu médical : « il reste aréactif et il est massé tout de suite par l'infirmière durant une minute puis appel de l'interne de garde de psychiatrie avec 3 à 4 minutes de NO

FLOW (arrêt complet de la circulation sanguine), mise en place d'un scope avec QRS larges, pas de pouls perçu et poursuite du massage externe ». Le SAMU arrive 8 minutes plus tard et ajoute « QRS larges, pas de pouls, tension artérielle imprenable, administration d'adrénaline 15 mg ». Le patient est transféré en urgence dans le service d'anesthésie-réanimation où l'évolution est défavorable sans reprise d'une activité cardio-respiratoire. La coronarographie qui avait été pratiquée en urgence s'avère être normale.

On note l'absence de lésion traumatique pouvant provoquer le décès et la présence d'un hématome cutané frontal droit provoqué par la chute du sujet au moment de l'arrêt cardio-respiratoire.

Sur les causes du décès, il a été mis en évidence la présence de plusieurs anomalies viscérales avec essentiellement œdème-congestion pulmonaire, œdème cérébral et hématome de la paroi du cœur, conséquences de la survenue de l'arrêt cardio-respiratoire mais aussi de la mise en œuvre d'une réanimation intensive. Aucune des anomalies viscérales constatées ne peut macroscopiquement expliquer la survenue du décès.

Il est conclu que le malaise brutal présenté, compte-tenu de l'absence de signes indiquant une toute autre cause de décès lors de l'autopsie, ne peut être attribué qu'à un trouble du rythme cardiaque. L'hypothèse la plus probable étant un

allongement de l'intervalle QT par effet sur le canal potassique hERG induit par la prise d'antipsychotiques.

Le rapport d'expertise toxicologique du cas n°1 fait état de la présence du groupe métabolique du diazépam à concentration thérapeutique, de loxapine très légèrement au-dessus de la zone thérapeutique, de rispéridone en faible concentration correspondant à une prise ancienne remontant à au moins 24 heures, d'olanzapine en faible concentration correspondant à une prise ancienne d'au moins 72 heures et de plusieurs molécules en concentrations faibles dont l'origine est très probablement liée à une prise en charge médicale (ranitidine, métronidazole, lidocaïne). Il est noté dans la conclusion de l'expert toxicologue que l'association de plusieurs antipsychotiques est un facteur de risque d'arythmie cardiaque ; toutefois les molécules identifiées ici sont peu concernées par cet effet de classe. Par ailleurs les concentrations mesurées au moment du décès sont négligeables.

Le cas n°2 concerne un homme âgé de 63 ans et décédé en 2016. Le sujet était hospitalisé pour idéation suicidaire. Lors de sa découverte, le corps est décrit comme de trois quarts dans son lit, au milieu d'un liquide noir de stase gastrique très abondant. On retrouve dans ses antécédents plusieurs épisodes dépressifs majeurs avec tentatives de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire, une hypertension artérielle, un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil

appareillé, une obésité, un tabagisme actif et une appendicectomie. Un coroscaner réalisé quelques mois avant le décès ne mettait pas en évidence de coronaropathie et montrait un trajet intra-myocardique de la branche interventriculaire antérieure de l'artère coronaire gauche. Un diagnostic de bronchite et de côte fracturée avait été posé quelques jours avant le décès. Aucun signe d'insuffisance cardiaque n'était présent à l'auscultation lors de ce diagnostic. Les traitements d'intérêt retrouvés dans son dossier médical sont : lormétazépam, mirtazapine, venlafaxine, bromazepam et quetiapine. A l'autopsie, le sujet présentait une cardiomégalie (poids du cœur : 620 grammes) avec une circonférence de la valve pulmonaire de 10,5 mm. Une analyse anatomopathologique réalisée sur le cœur du sujet a mis en évidence un aspect de cardiomyopathie hypertrophique. Aucune autre lésion macroscopique d'organe, en particulier faisant évoquer un foyer infectieux, n'a été retrouvée. Après considération des éléments du dossier médical, il est retenu qu'aucun signe de gravité clinique n'a été décrit chez le patient suite à ses différentes plaintes somatiques, qui ont été explorées et pour lesquelles un avis pneumologique avait été demandé. A noter que la quetiapine avait été instaurée quelques mois auparavant, la dernière modification de la posologie remontant à quinze jours avant le décès.

Le rapport d'expertise toxicologique du cas n°2 fait état de la présence de lormétazépam, de quetiapine et de mirtazapine en concentrations thérapeutiques.

Sont aussi présentes la venlafaxine et son métabolite actif la norvenlafaxine dont les concentrations retrouvées dans le sang sont situées au-delà de la zone thérapeutique sans être nécessairement associées à des signes toxiques majeurs. Le rapport métabolique (concentration de norvenlafaxine / concentration de venlafaxine) très élevé à 3,19 nécessite un temps de métabolisation intense et est, par ailleurs, plus en faveur d'un traitement régulier chez un métaboliseur ultra-rapide peu susceptible de manifester des effets indésirables que d'une survenue du décès au décours immédiat d'une prise inhabituelle toxique [13]. On note aussi la présence de desipramine, métabolite principal actif de l'imipramine reflétant une prise ancienne thérapeutique. Il est ainsi suggéré que la prise et la modification récente de la posologie de quétiapine a pu favoriser la survenue d'un trouble du rythme cardiaque léthal chez cet individu possédant un état antérieur à type de cardiomyopathie hypertrophique, lui-même potentiellement pourvoyeur d'arythmies cardiaques.

Le cas n°3 concerne une femme âgée de 41 ans, décédée à son domicile en 2017. Les enquêteurs précisent des antécédents de toxicomanie à l'héroïne. Il a été retrouvé plusieurs boîtes de médicaments à proximité du corps : escitalopram et sulpiride. Il n'a pas été mis en évidence de lésions macroscopiques visibles au niveau des poumons, du cœur et de l'encéphale pouvant expliquer la survenue du décès. En particulier au niveau cardiaque, les artères coronaires sont perméables,

sans lésion identifiable visible. On notera l'absence de rate chez le sujet. Les analyses anatomopathologiques montrent l'absence d'anomalies.

Le rapport d'expertise toxicologique du cas n°3 fait état de la présence de THC (2,75 ng/ml). La concentration faible de THC-COOH (28,3 ng/ml) est en faveur d'une consommation occasionnelle de cannabis. La présence de 11-OH-THC (4,60 ng/ml) en concentration supérieure à celle du THC est en faveur d'un mode de consommation par voie orale, et permet de situer la dernière consommation probablement moins de 8 heures avant le décès [14]. On note la présence de morphine (10,3 ng/ml) et de codéine (3,86 ng/ml) à des concentrations non toxiques ainsi que la présence de naloxone, probablement liés à une prise en charge médicale d'urgence. On note aussi la présence d'oxazepam, de citalopram et d'olanzapine en concentrations thérapeutiques. L'hypothèse d'une origine centrale du décès est une hypothèse alternative peu probable ici en raison des faibles concentrations d'opiacés retrouvés chez un sujet toxicodépendant. L'imprégnation thérapeutique en oxazepam, olanzapine et citalopram peut être à l'origine d'une dépression du système nerveux central et favoriser l'apparition d'une dépression respiratoire. Cependant, cette complication est plus souvent décrite dans des cas d'overdoses [15, 16]. Notons aussi que le citalopram peut provoquer un allongement de l'intervalle QT [17] ayant alors un effet cumulatif avec l'olanzapine.

Le cas n°4 concerne un homme âgé de 15 ans, décédé en 2017 en milieu hospitalier. Il présentait une schizophrénie pour laquelle il était traité par loxapine, tropatépine et zuclophenthixol. Nous retrouvons au niveau cardiaque un aspect d'hypertrophie concentrique avec foyer dyschromique. Les analyses anatomopathologiques attestent la présence au niveau cardiaque de signes de souffrance cellulaire avec présence de suffusions hémorragiques et extravasation de polynucléaires neutrophiles en faveur d'une situation de stress adrénérgique intense. Il n'y a pas d'arguments en faveur d'une myocardite, ni de signe de cardiomyopathie arythmogène au niveau du ventricule droit. Il n'est pas retrouvé d'éléments permettant d'affirmer un syndrome malin des neuroleptiques. Cependant il est noté la modification du traitement médical lors de l'hospitalisation avec augmentation des doses d'antipsychotiques sans autres précisions.

Le rapport d'expertise toxicologique du cas n°4 fait état de la présence de diazépam et de sa cascade métabolique incluant nordiazépam, témazépam et oxazépam en concentrations thérapeutiques basses. La prédominance du nordiazépam par rapport au diazépam suggère la prise régulière d'un traitement. On note aussi la présence de loxapine en concentration thérapeutique, de rispéridone et son métabolite actif la 9-hydroxirispéridone en faibles concentrations ainsi que des traces de zuclophenthixol.

Discussion :



Notre étude a consisté à recenser et décrire les cas de morts subites cardiaques potentiellement induits par un allongement de l'intervalle QT dû à un traitement antipsychotique de seconde génération parmi les autopsies réalisées à l'Institut de Médecine Légale de Montpellier sur la période de Janvier 2012 à Décembre 2018. Ont pu être identifiés quatre cas répondant aux critères d'inclusion fixés par l'étude.

En adéquation de notre hypothèse, nous pouvons citer plusieurs travaux. Une étude par Chi-Shin Wu et al. de 2015 conduite sur 17 718 patients ayant présenté une arythmie ventriculaire et/ou une mort subite cardiaque démontre un risque substantiel induit par l'utilisation d'antipsychotiques [18], conclusion partagée par d'autres publications [19, 20].

Cependant, l'imputabilité des antipsychotiques atypiques dans la survenue du décès reste difficile à apprécier pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, il convient de rappeler les indications des antipsychotiques. Leur indication principale est le traitement des troubles schizophréniques, que la symptomatologie soit positive ou négative. Ils sont aussi indiqués dans le traitement des troubles du comportement, l'anxiété, le syndrome de Gilles de la Tourette, des symptômes psychotiques et des troubles du comportement chez le parkinsonien, des troubles bipolaires, de la mélancolie délirante, des délires

chroniques non schizophréniques, du syndrome schizophréniforme, des troubles obsessionnels compulsifs et des troubles psychotiques et agitation dans la démence [21].

Il est intéressant de noter que les patients souffrant de ces troubles psychotiques présentent une surmortalité (naturelle et non naturelle) plus importante que la population générale. Cette surmortalité s'exprime par un taux de suicide important, par exemple 2000 morts par an chez les patients atteints de troubles bipolaires, ce qui représente 15% des suicides dans les troubles bipolaires/unipolaires [22], ou encore un ratio standard de mortalité globale chez les sujets schizophrènes de 2,58 [23]. Cette surmortalité est aussi due à un taux d'accidents, de faits de violence et d'abus de substances illicites ou détournées beaucoup plus fréquents que dans la population générale [24-26].

Cette surmortalité s'explique également par de nombreuses comorbidités et facteurs de risque cardiovasculaire dont la prévalence est importante au sein de cette population. Par exemple 68% de la population schizophrène consomme régulièrement du tabac contre 35% dans la population générale. La présence d'un syndrome métabolique est doublée (40% contre 20.7%) chez les personnes souffrant de troubles schizophréniques. La prévalence du diabète est 4,3 fois supérieure dans la population schizophrène (13%) que dans la population générale (3%). Enfin, les patients atteints de troubles schizophréniques ont plus de risques

de développer une hypertension artérielle que la population générale (27% contre 17%) [27]. Une étude de 1999 portant sur 100 individus atteints de troubles schizophréniques montre que 42% des individus présentaient un IMC supérieur ou égal à 27 contre 27% dans la population générale [28]. De plus, les antipsychotiques de seconde génération sont métabolisés par le CYP 1A2 [29], pouvant laisser supposer un effet enzymatique inducteur lié à la consommation de tabac.

Toutes ces comorbidités somatiques sont malheureusement mal diagnostiquées et mal suivies, en raison de la difficulté de suivre régulièrement des patients atteints de pathologies psychiatriques et présentant une faible observance thérapeutique. Vaïlle et al. en 2011 fait état d'une stigmatisation des malades psychiatriques et d'un défaut d'accès aux soins. Il cite une étude réalisée en 2000 montrant qu'un patient schizophrène hospitalisé pour infarctus du myocarde présente deux fois moins de chance de bénéficier d'une revascularisation par rapport à la population générale [30, 31]. Les troubles psychotiques peuvent donc être eux-mêmes un facteur responsable de sous-diagnostic de morbidités.

En 2018, plus de vingt millions de boîtes d'antipsychotiques remboursés ont été délivrés en France. Ce chiffre est en constante augmentation avec une évolution de 6,38% des délivrances depuis 2012. Les antipsychotiques de seconde génération représentent la moitié de ces boîtes délivrés. En 2017, 285 500 personnes ont été

traitées par antipsychotiques et bénéficient du statut ALD au titre de leur trouble psychotique. Nous rappelons que ces chiffres ne couvrent pas les patients n'étant pas déclarés en ALD ainsi que les patients hors parcours de soins [32-34]. La prévention de ces événements cardiaques est donc une réelle question de santé publique permettant de se questionner sur le suivi des patients atteints de troubles psychotiques. Actuellement, il est recommandé de réaliser un ECG lors de la mise en place du traitement. Cependant, aucun autre ECG n'est proposé par les recommandations de la HAS, notamment concernant la prise en charge des troubles schizophréniques [35, 36].

Il est intéressant de noter qu'il ne semble pas y avoir de discordance entre les recommandations de prescription concernant les bithérapies d'antipsychotiques et les résultats toxicologiques obtenus. En effet, en suivant les recommandations du Vidal concernant les troubles psychotiques, dans le cas d'un échec du traitement en première intention consistant en un antipsychotique atypique par voie orale, après 6 semaines de traitement, il est conseillé de traiter en bithérapie antipsychotique de 1<sup>ère</sup> génération et de 2<sup>nde</sup> génération [37, 38].

Enfin, le diagnostic moléculaire par exploration génétique du syndrome du QT long est un outil reposant sur l'analyse de panels de gènes connus, codant en majorité pour des protéines canalaire responsables des transferts ioniques impliqués dans le potentiel d'action myocardique (KCNQ1, KCNH2, SCN5A,

ANK2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, CACNA1C, CAV3, SCN4B, AKAP9, SNTA1, KCNJ5, CALM1, CALM2, CALM3, TRDN, TECRL). Les laboratoires d'analyses proposant le diagnostic de cardiopathies dans les cas de morts subites sont situés à Nantes, à la Pitié-Salpêtrière et à Lyon [39]. Ces tests génétiques, s'ils étaient déployés en routine, permettraient de confirmer la présence d'une mutation génétique en faveur d'un syndrome du QT long, et donc de permettre une meilleure orientation diagnostique pour les hypothèses de morts subites cardiaque liées à la prise d'antipsychotiques sur un terrain génétique à risque.

#### Conclusion :

Nous avons pu recenser quatre cas de morts subites cardiaques où la piste du syndrome du QT long induit ou aggravé par la prise d'antipsychotiques de seconde génération semble être l'hypothèse la plus probable, après revue des rapports d'autopsie, de toxicologie et d'anatomopathologie quand ceux-ci étaient disponibles. Il reste cependant difficile de confirmer avec certitude cette hypothèse. Nous présentons ici un nombre de cas limités avec comorbidités associées pouvant être des facteurs de confusion. Seulement, ces comorbidités métaboliques à risque cardiovasculaire restent à la fois une réalité dans l'histoire naturelle des troubles psychotiques mais aussi un effet potentiellement induit par les antipsychotiques. La mise en place d'une méthode standardisée et accessible pour la réalisation d'un diagnostic moléculaire permettrait de préciser cette

hypothèse de mort subite induite par un traitement antipsychotique avec des facteurs génétiques aggravants. Le diagnostic et le suivi des comorbidités ainsi que le bon usage des antipsychotiques restent les outils principaux dans la prévention des morts subites cardiaques chez les patients atteints de troubles psychotiques.

#### Bibliographie :

1. Fishman GI, Chugh SS, DiMarco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO, et al. Sudden Cardiac Death Prediction and Prevention: Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation*. 30 nov 2010;122(22):2335-48.
2. Jouven PX. MORT SUBITE CARDIAQUE. *LA REVUE DU PRATICIEN*. 2015;65:16.
3. Waldmann V, Bougouin W, Sharifzadehgan A, Marijon E, Jouven X. Mort subite de l'adulte : étiologies et prévention. 2020;12.
4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 3 mars 2020 [cité 6 déc 2020];141(9). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000757>
5. Singh M, Morin DP, Link MS. Sudden cardiac death in Long QT syndrome (LQTS), Brugada syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular

- tachycardia (CPVT). *Progress in Cardiovascular Diseases*. mai 2019;62(3):227-34.
6. Earle N, Crawford J, Smith W, Hayes I, Shelling A, Hood M, et al. Community detection of long QT syndrome with a clinical registry: An alternative to ECG screening programs? *Heart Rhythm*. févr 2013;10(2):233-8.
  7. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. How Really Rare Are Rare Diseases? The Intriguing Case of Independent Compound Mutations in the Long QT Syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. oct 2003;14(10):1120-1.
  8. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the Congenital Long-QT Syndrome. *Circulation*. 3 nov 2009;120(18):1761-7.
  9. Floris M, Lecompte D, Mertens C, Mallet L, De Nayer A, Vandendriessche F, Liessens D, Detraux J, Hamoir V. « Allongement de l'intervalle QTc et antipsychotiques ». *Supplément à Neurone 2003 ; Vol 8 (N°5)*
  10. Nogawa H, Kawai T. hERG trafficking inhibition in drug-induced lethal cardiac arrhythmia. *European Journal of Pharmacology*. 2014 Oct;741:336-9.

11. Hancox JC, McPate MJ, El Harchi A, Zhang Y hong. The hERG potassium channel and hERG screening for drug-induced torsades de pointes. *Pharmacology & Therapeutics*. 2008 Aug;119(2):118–32.
12. Kongsamut S, Kang J, Chen X-L, Roehr J, Rampe D. A comparison of the receptor binding and HERG channel affinities for a series of antipsychotic drugs. *European Journal of Pharmacology*. 2002 Aug;450(1):37–41.
13. Couderc S, Mory C, Darnaud L, Saint-Marcoux F. Suivi thérapeutique pharmacologique des antidépresseurs : pourquoi la venlafaxine est le médicament le plus surveillé ? Une revue de la littérature [Therapeutic drug monitoring of antidepressants: Why venlafaxine is the most monitored drug? A review of literature]. *Thérapie*. 2021 Jan 23:S0040-5957(21)00061-5.
14. Kintz, P., Aime, C., Allorge, D., Alvarez, J., Anger, J., Augsburg, M., Barguil, Y., Bourguine, J., Brunet, B., Chèze, M., Deveaux, M., Fazio, V. D., Toulet, V. D., Eysseric, H., Garat, A., Ghysel-Laporte, M., Gouille, J., Guerbet, M., Hoizey, G.,... Wille, S. (2012). *Traité de toxicologie médico-judiciaire*. (2e éd.). Elsevier Masson
15. Mouallem M, Wolf I. Olanzapine-Induced Respiratory Failure. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. juin 2001;9(3):304-5.



16. Kelly CA, Upex A, Spencer EP, Flanagan RJ, Bateman DN. Adult respiratory distress syndrome and renal failure associated with citalopram overdose. *Hum Exp Toxicol.* févr 2003;22(2):103-5.
17. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics.* mars 2018;59(2):105-22.
18. Wu C, Tsai Y, Tsai H. Antipsychotic Drugs and the Risk of Ventricular Arrhythmia and/or Sudden Cardiac Death: A Nation-wide Case-Crossover Study. *JAHA* [Internet]. 30 janv 2015 [cité 6 déc 2020];4(2). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.114.001568>
19. Arias LHM, Fadrique RS, García SP, Gil MS, Lobato CT, Ortega PG. Antipsychotics and cardiovascular risk: A case/non-case study. *Psychiatry Research.* déc 2018;270:341-7.
20. Salvo F, Pariente A, Shakir S, Robinson P, Arnaud M, Thomas S, et al. Sudden cardiac and sudden unexpected death related to antipsychotics: A meta-analysis of observational studies. *Clin Pharmacol Ther.* mars 2016;99(3):306-14.
21. Franck N, Thibaut F. Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC - Psychiatrie.* nov 2005;2(4):300-39.

22. Rouillon F. Épidémiologie des troubles psychiatriques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. févr 2008;166(1):63-70.
23. Loas G. Mortalité et surmortalité dans la schizophrénie. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. août 2009;167(6):446-9.
24. Department of Psychiatry, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland, Piotrowski P, M. Gondek T, Department of Psychiatry, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland, Królicka-Deręgowska A, Department of Psychiatry, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland, et al. CAUSES OF MORTALITY IN SCHIZOPHRENIA: AN UPDATED REVIEW OF EUROPEAN STUDIES. *Psychiat Danub*. 26 juin 2017;29(2):108-20.
25. Lin J-J, Liang F-W, Li C-Y, Lu T-H. Leading causes of death among decedents with mention of schizophrenia on the death certificates in the United States. *Schizophrenia Research*. juill 2018;197:116-23.
26. Haqqi S. Substance abuse in Schizophrenia- a short report. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*. 2010;5:2239-41.
27. Lefebvre N, Chéreau I, Schmitt A, Llorca P-M. Comorbidités somatiques chez les patients souffrant de schizophrénie traitée. Recommandations actuelles. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. mars 2006;164(2):159-64.

28. Allison, et al. The distribution of body mass index among individuals with or without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60:215–20.
29. Prior TI, Baker GB. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci*. 2003;28(2):99–112.
30. Vaille C, Védie C, Azorin J-M. Mort subite, antipsychotiques et schizophrénie. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. mai 2011;169(4):269-75.
31. Druss BG. Mental Disorders and Use of Cardiovascular Procedures After Myocardial Infarction. *JAMA*. 26 janv 2000;283(4):506.
32. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Séries labellisées – ameli.fr [Internet]. [Cité le 7 Dec 2020]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville-par-classe-atc/medic-am-labellise-2018.php>
33. Médicaments remboursés par l'Assurance Maladie - data.gouv.fr [Internet]. [cité le 7 Dec 2020]. Disponible sur : <https://www.data.gouv.fr/en/datasets/medicaments-rembourses-par-l-assurance-maladie/>

34. Assurance Maladie. Personnes traitées par neuroleptiques (hors pathologies) en 2017 [Internet]. Assurance Maladie ; 2019 [cité le 25 Sep 2019].
35. Haute Autorité de Santé. Guide – Affections de longue durée – Schizophrénie. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2014
36. Haute Autorité de Santé. Guide – Affections de longue durée – Troubles bipolaires. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2014
37. Schizophrénie - Prise en charge [Internet]. Evidal-vidal-fr.ezpum.biu-montpellier.fr. 2020 [cité le 7 Dec 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ezpum.biu-montpellier.fr/recos/details/1620/schizophrenie/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr.ezpum.biu-montpellier.fr/recos/details/1620/schizophrenie/prise_en_charge)
38. Trouble bipolaire – Prise en charge [Internet]. Evidal-vidal-fr.ezpum.biu-montpellier.fr. 2020 [cité le 7 Dec 2020]. Disponible sur : [https://evidal-vidal-fr.ezpum.biu-montpellier.fr/recos/details/1568/trouble\\_bipolaire/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr.ezpum.biu-montpellier.fr/recos/details/1568/trouble_bipolaire/prise_en_charge)
39. Roux A-F. ANPGM\_131-Maladies rythmiques héréditaires. :76.

Figure 1 : Diagramme de sélection

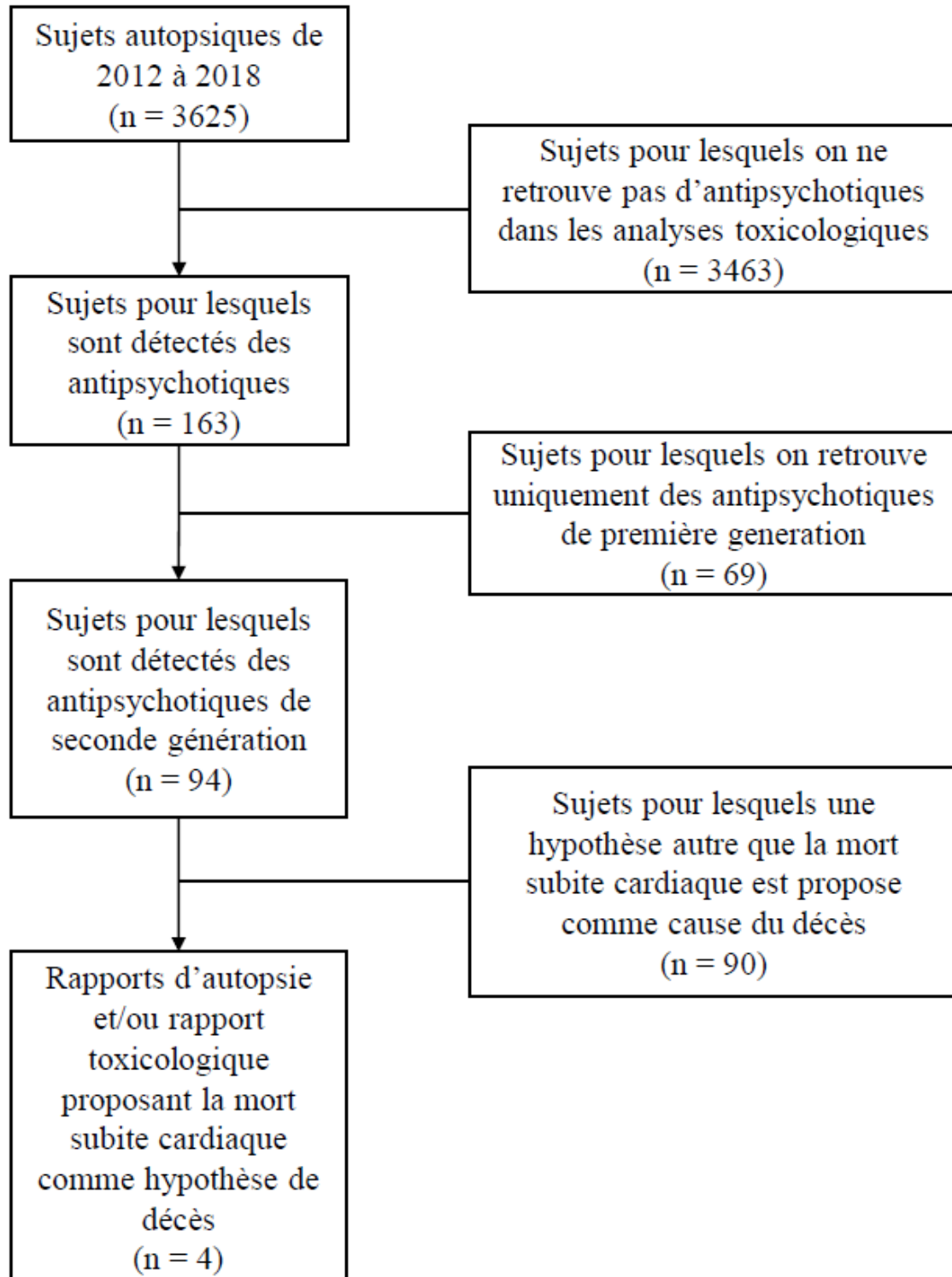


Tableau 1 : Description des cas autopsiques retenus

N°	Sexe	Age	Découverte	IMC	Mode de décès	Cause de décès proposée à l'issue de l'autopsie
1	M	22	2012	21.98	Inconnu	Allongement de l'intervalle QT par effet sur le canal potassique hERG induit par la prise d'antipsychotiques.
2	M	63	2016	43.58	Naturel / Toxique	Probable décès d'origine cardiaque, possiblement par survenue de troubles du rythme cardiaque dans un contexte de cardiomégalie. Une participation toxique au décès n'est toutefois pas exclue.
3	F	41	2017	23.14	Inconnu	Cause cardiaque ou cause infectieuse, ou accidentelle par surdose héroïnique.
4	M	16	2017	26.47	Naturel / Toxique	Cause du décès inconnue au temps autopsique. Mode : naturelle ou toxique accidentelle.

Tableau 2 : Résultats toxicologiques des cas retenus

Numéro	Traitements connus au temps autopsique	Benzodiazépines / Antidépresseurs	Antipsychotiques
1	Loxapine Risperdone Olanzapine Diazépam Alimémazine	Diazépam : 413 ng/ml Nordiazépam : 267 ng/ml Oxazépam : 70,3 ng/ml Témazépam : 21,2 ng/ml	Loxapine : 45 ng/ml 8-hydroxyloxapine : 38 ng/ml Rispéridone : < 1 ng/ml 9-hydroxyrispéridone : < 5 ng/ml Olanzapine : < 1 ng/ml N-desméthylolanzapine : < 5 ng/ml
2	Paracétamol Lormétazépam Lercandipine Mirtazapine Alginate de sodium / Bicarbonate de sodium Venlafaxine Bromazépam Quétiapine	Lormétazépam : 9,67 ng/ml Désipramine : 166 ng/ml Mirtazapine : 106 ng/ml Venlafaxine : 385 ng/ml Norvenlafaxine : 1230 ng/ml	Quétiapine : 104 ng/ml
3	Escitalopram Sulpiride	Oxazépam : 212 ng/ml Citalopram : 189 ng/ml Desméthylcitalopram : 129 ng/ml	Olanzapine : 83,2 ng/ml N-desméthylolanzapine : 61,4 ng/ml
4	Loxapine Tropatepine Zuclopenthixol	Diazépam : 166 ng/ml Nordiazépam : 259 ng/ml Témazépam : 17,8 ng/ml Oxazépam : 17,7 ng/ml	Loxapine : 29,3 ng/ml 8-hydroxyloxapine : 5,54 ng/ml Amoxapine : < 1 ng/ml Traces de rispéridone : < 1 ng/ml Traces de zuclopenthixol : < 1 ng/ml