

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Moralent Hadja Saliha

Menad Wissem

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOCHIMIE

Spécialité : Biochimie Appliquée

THÈME

**Effet de quelques psychotropes sur les transaminases
chez les sujets en psychiatrie**

Soutenu le 14 / 07 / 2022

DEVANT LE JURY :

Présidente :	Chiali F.	Maître de Conférences A, Université de Mostaganem
Examineur :	Dahmouni S.	Maître Assistant A, Université de Mostaganem
Encadreur :	Hennia A.	Maître de Conférences A, Université de Mostaganem

Thème réalisé au l'EHS Psychiatrie Mostaganem.

Année Universitaire : 2021/2022

REMERCIEMENTS

Avant tout, nos remerciements infinis sont adressés à Dieu le tout puissant et miséricordieux de nous avoir donné la force et le courage pour réaliser ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude, notre reconnaissance et nos sincères remerciements à notre encadreur M^{me} Hennia A, professeur

À l'université de Mostaganem, faculté des sciences de la nature et de la vie, département de biologie.

D'avoir acceptée de nous encadrer et de nous aider dans nos recherches.

Merci de nous avoir laissé la liberté nécessaire à l'accomplissement de notre travail, tout en y gardant un œil critique et avisé.

Merci pour votre rigueur scientifique, votre confiance ainsi que votre attention et disponibilité.

Merci pour votre soutien ainsi que vos précieux conseils qui nous ont permis de mener à bien ce mémoire.

Nous tenons à remercier infiniment M^{me} Hayet, chef service du laboratoire de EHS en psychiatrie Mostaganem, de nous avoir aidé et nous avoir orienté durant la période du stage, et merci pour toute l'équipe de psychiatrie.

Nous tenons à remercier vivement M^r Kadem H. et M^r Naimi k., professeurs à l'université de Mostaganem de nous avoir aidé durant tout le parcours et surtout de votre aide dans les statistiques.

Nous tenons à exprimer mes vifs remerciements à M^{me} Chiali F., maitre de conférences à l'université de Mostaganem, faculté des sciences de la nature et de la vie, département de biologie pour avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Nous tenons à remercier chaleureusement M^r Dahmouni S., maitre-assistant à l'université de Mostaganem, faculté des sciences de la nature et de la vie, département de biologie pour avoir accepté d'examiner ce travail.

DÉDICACES

A mes très chers parents, vous m'avez soutenue nuits et jours durant tout mon parcours, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez faits pour assurer mon bien être.

Que dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.

A Mon cher frère (Zitan) qui m'a soutenu et encouragé durant tout mon parcours.

Que dieu te garde pour moi.

A mes chères sœurs (Souhila, Souad) pour leurs encouragements permanents et leur soutien moral. Que dieu vous protège et vous bénéfice, je vous aime.

A Ma petite sœur (Chaimaa) que dieu te garde, Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

A la mémoire de mon grand parent puisse dieu tout puissant, assurer le repos de leurs âmes par sa sainte miséricorde.

A ma très chère amie (Nihed) et sa famille qui m'a donnée l'amour, aide et soutien qu'Allah nous garde ensemble. Je t'aime très fort ma chérie.

A mon binôme (Wisseem) pour sa patience, son encouragement et sa persévérance pour finir ce travail.

A mes chères tantes (Houria, Malika) pour leurs prières et leurs encouragements, puisse dieu leur prêter une longue vie et beaucoup de santé.

A l'âme de mon cousin (Bilal) que Dieu lui fasse miséricorde, lui pardonne et lui accorde le paradis.

*A toute ma famille (oncles, tantes, cousins et cousines paternelles et maternelles)
Je le dédie à toutes les personnes qui me sont chers.*

A tous mes ami(e)s que j'aime.

Moralent Hadja Saliha

DÉDICACES

A mes très chers parents « MENAD Mohamed, AOUAMEUR Nadjia »

Vous m'avez soutenue nuits et jours durant tout mon parcours, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon bien être.

Que dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.

A mes chères sœurs (Nessrine, Racha) pour leurs encouragements permanents et leur soutien moral. Que dieu vous protège, je vous aime.

A Mon petit frère (Mohamed Bahaa Eddine) que dieu le garde et lui accorde le succès dans sa vie.

A mes chers grands parents pour leurs prières et leur encouragement, puisse dieu leur prêter une longue vie et beaucoup de santé.

A la mémoire de mon grand-père puisse dieu tout puissant, assurer le repos de son âme par sa sainte miséricorde.

A mon binôme (Saliha) pour sa patience, son encouragement et sa persévérance pour finir ce travail.

A ma tante « Rachida » et son fils « Odai » pour leur support et encouragement.

A ma tante « Hafida » et son mari « Mohamed » pour leur support et encouragement

Et ses chers enfants « Ghizlane, Ayoub, Adem ».

A toute ma famille (oncles, tantes, cousins et cousines paternelles et maternelles)

Je le dédie à toutes les personnes qui me sont chères.

A tous mes copines « Insaf, Meriem, Rawda, Hadjer, Kamar » que j'aime

Je les remercie pour leur soutien.

A tous mes amis de la promotion Biochimie appliquée [2017 / 2022] merci pour vos conseils,

votre soutien, vos encouragements.

MenadWissem

Résumé

La charge des troubles mentaux continue de croître et d'avoir une forte incidence sur la santé publique. Les psychotropes représentent la première ligne thérapeutique dans la prise en charge des sujets souffrants de troubles mentaux. Le foie est l'organe par lequel la majorité des substances sont métabolisées, y compris les psychotropes. Il existe plusieurs changements pharmacocinétiques dans les maladies hépatiques en phase terminale qui peuvent interférer avec la métabolisation des médicaments psychotropes. La présente étude vise à évaluer les perturbations des transaminases liées à la consommation des psychotropes dans le traitement des maladies psychiatriques. Nous avons réalisé une étude prospective qui a porté sur 50 patients souffrant de troubles psychiatriques recrutés dans EHS en psychiatrie à Mostaganem. Nous avons relevé les taux sériques des enzymes hépatiques (transaminases ALAT et ASAT) de ces patients au cours de ces cinq dernières années [2018-2022]. Nos résultats montrent que les teneurs plasmatiques des transaminases augmentent significativement (ALAT ; $p=0.009$ et ASAT ; $p=0.02$) par rapport au sexe. Le taux moyen d'ALAT augmente de 0.2% chez l'homme et de 35.77% chez la femme alors que celui de l'ASAT, augmente jusqu'à 15.26% chez l'homme et 38.79% chez la femme. Le sexe féminin est plus sensible. Le taux d'ASAT augmente aussi significativement en fonction de l'âge ($p=0.035$). Son élévation moyenne est de 5.29%, 11.44%, 26.52% et 29.27% pour les classes d'âge [24-35[, [35-46[, [46-57[et [57-68[, respectivement. Par contre, le taux d'ALAT ne varie pas de manière significative en fonction de l'âge ($p=0.54$). Par ailleurs, (85%) de notre population présentaient (ASAT/ALAT > 1) et (60%) sont > 2 ; ce qui laisserait supposer une maladie alcoolique du foie associé à d'autres facteurs tels qu'antécédent de toxicomanie avec risque viral, surpoids, syndrome métabolique et prise de psychotropes hépatotoxiques. Les antiépileptiques et les antidépresseurs en particulier (tégréto 400mg) et (laroxyl 40mg) influencent le taux d'ALAT et requiert une attention particulière lors de la prescription surtout chez la femme et les patients de plus de 40 ans.

Mots clés : psychotropes ; foie ; maladies hépatiques ; métabolisme hépatique ; transaminases ; ALAT ; ASAT.

Abstract

The burden of mental disorders continues to grow and to have a major impact on public health. Psychotropics represent the first line of therapy in the management of subjects suffering from mental disorders. The liver is the organ by which the majority of substances are metabolized, including psychotropics. There are several pharmacokinetic changes in end-stage liver disease that may interfere with the metabolism of psychotropic drugs. The present study aims to evaluate the disturbances of transaminases linked to the consumption of psychotropic drugs in the treatment of psychiatric illnesses. We carried out a prospective study which focused on 50 patients suffering from psychiatric disorders recruited in EHS in psychiatry in Mostaganem. We have measured the serum levels of liver enzymes (ALT and AST transaminases) in these patients over the past five years [2018-2022]. Our results show that plasma concentrations of transaminases increase significantly (ALAT; $p=0.009$ and ASAT; $p=0.02$) in relation to sex. The average ALT level increases by 0.2% in men and 35.77% in women, while that of AST increases up to 15.26% in men and 38.79% in women. The female sex is more sensitive. The AST level also increases significantly with age ($p=0.035$). Its average elevation is 5.29%, 11.44%, 26.52% and 29.27% for the age classes [24-35[, [35-46[, [46-57[and [57-68[, respectively. On the other hand, the ALT level does not vary significantly with age ($p=0.54$). In addition, (85%) of our population presented ($AST/ALT > 1$) and (60%) are > 2 ; which would suggest an alcoholic liver disease associated with other factors such as a history of drug addiction with viral risk, overweight, metabolic syndrome and taking hepatotoxic psychotropic drugs. Antiepileptics and antidepressants in particular (tegreto 400mg) and (laroxyl 40mg) influence the ALT level and require special attention when prescribing, especially in women and patients over 40 years old.

Keywords: psychotropics; liver; liver diseases; hepatic metabolism; transaminases; ALT; AST.

ملخص

يستمر عبء الاضطرابات النفسية في النمو ويكون لها تأثير كبير على الصحة العامة. تمثل المؤثرات العقلية الخط الأول من العلاج في إدارة الأشخاص الذين يعانون من اضطرابات عقلية. الكبد هو العضو الذي يتم بواسطته استقلاب غالبية المواد، بما في ذلك المؤثرات العقلية. هناك العديد من التغيرات الحركية الدوائية في مرض الكبد في المرحلة النهائية والتي قد تتداخل مع استقلاب الأدوية العقلية. تهدف الدراسة الحالية إلى تقييم اضطرابات الترانساميناسات المرتبطة باستهلاك المؤثرات العقلية في علاج الأمراض النفسية. لقد أجرينا دراسة استباقية ركزت على 50 مريضًا يعانون من اضطرابات نفسية تم تجنيدهم في الطب النفسي في مستغانم في EHS. لقد قمنا بقياس مستويات مصل إنزيمات الكبد (ALT) و (AST transaminases) في هؤلاء المرضى على مدى السنوات الخمس الماضية [2018-2022]. تظهر نتائجنا أن مستويات البلازما من الترانساميناسات تزداد بشكل ملحوظ (ALAT) ؛ $p = 0.009$ و ASAT ؛ $p = 0.02$ فيما يتعلق بالجنس. يزيد متوسط مستوى ALT بنسبة 0.2% عند الرجال و 35.77% عند النساء ، بينما يرتفع معدل AST إلى 15.26% عند الرجال و 38.79% عند النساء. الجنس الأنثوي أكثر حساسية. يزداد مستوى AST أيضًا بشكل ملحوظ مع تقدم العمر. ($P = 0.035$) متوسط ارتفاعه هو 5.29% ، 11.44% ، 26.52% و 29.27% للفئات العمرية [24-35] ، [35-46] ، [46-57] و [57-68] ، على التوالي. من ناحية أخرى ، لا يختلف مستوى ALT بشكل كبير مع تقدم العمر ($p = 0.54$). بالإضافة إلى ذلك (85%) من تعدادنا المقدمين ($ASAT / ALAT > 1$) و (60%) هم <2 ؛ مما قد يشير إلى مرض الكبد الكحولي المرتبط بعوامل أخرى مثل تاريخ إدمان المخدرات مع مخاطر فيروسية وزيادة الوزن ومتلازمة التمثيل الغذائي وتعاطي المؤثرات العقلية السامة للكبد. مضادات الصرع ومضادات الاكتئاب على وجه الخصوص (tegretol 400mg و laroxyl 40mg) تؤثر على مستوى ALT وتتطلب اهتمامًا خاصًا عند وصفها ، خاصة عند النساء والمرضيين الذين تزيد أعمارهم عن 40 عامًا.

الكلمات المفتاحية: المؤثرات العقلية؛ كبد ؛ أمراض الكبد؛ التمثيل الغذائي الكبدي الترانساميناسات ALT ؛ AST.

Table des matières

Dédicaces

Remerciements

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des tableaux	I
Liste des figures	II
Liste des abréviations	III

Introduction générale	1
-----------------------------	---

Chapitre I : Le foie et l'hépatotoxicité.

1 Le foie et l'hépatotoxicité	3
1.1 Généralités	3
1.2 Anatomie du foie et fonction hépatique	4
1.2.1 Histologie	5
1.2.2 Physiologie du foie	7
1.2.3 Paramètres biochimiques courants dans les affections hépatocellulaires	11
1.3 Métabolisme hépatique des médicaments	16
1.3.1 Extraction hépatique des médicaments	16
1.3.2 La métabolisation des médicaments	17
1.4 Les mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse	22

1.4.1	Formation de métabolites réactifs.....	22
1.4.2	Système de détoxification.....	23
1.4.3	Hépatotoxicité immunoallergique	25
1.4.4	Altération des fonctions mitochondriales	25
1.4.5	Autres mécanismes	26
1.5	Les différentes lésions hépatiques	26
1.6	Les atteintes hépatiques	27
1.6.1	Atteintes hépatocellulaires.....	27
1.6.2	Cholestase médicamenteuse	27
1.6.3	Atteintes hépatiques mixtes	28

Chapitre II : Les médicaments psychotropes

2.	Les médicaments psychotropes	29
2.1.	Généralités.....	29
2.2.	Trouble mental.....	30
2.2.1.	Définition.....	30
2.2.2.	Quelques troubles courants.....	30
2.3.	Les psychotropes	31
2.3.1.	Définition.....	31
2.3.2.	Classification	31
2.4.	La durée des traitements psychotropes	41
2.5.	Psychotropes et syndrome métabolique	41
2.5.1.	Effets des psychotropes sur le gain pondérable.....	41
2.5.2.	Effets des psychotropes sur le métabolisme glucidique	42
2.5.3.	Effets des psychotropes sur le métabolisme lipidique.....	42
2.5.4.	Effets des psychotropes sur la pression artérielle.....	43

Chapitre III : Patients et méthodes

3. Patients et méthodes	44
3.1. Objectif	44
3.2. Description de l'étude.....	44
3.2.1. Type et période d'étude	44
3.2.2. Echantillonnage	44
3.3. Population de l'étude.....	44
3.3.1. Critères d'inclusion	44
3.3.2. Critères d'exclusion.....	44
3.3.3. Recueil des données.....	45
3.4. Bilan biochimique	45
3.5. Méthodes	45
3.5.1. Dosage du taux de l'ALAT	45
3.5.2. Dosage du taux de l'ASAT.....	47
3.6. Analyse statistique.....	48

Chapitre IV: Résultats et discussion

4. Résultats et discussion	
Conclusion	58
Perspective	59
Références.....	60
Annexes	

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Liste de médicaments métabolisés par le CYP 450 et liste des principaux inducteurs et inhibiteurs de ces cytochromes.	20
Tableau 2 : Antipsychotiques 1 ^{ère} génération	33
Tableau 3 : Antipsychotiques 2 ^{ème} génération	34
Tableau 4: Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude	49

Liste des figures

Figure 1 : Situation du foie dans le corps humain	5
Figure 2 : Anatomie générale du foie	5
Figure 3 : Schéma de structure des lobules hépatiques	7
Figure 4 : Cycle entéro-hépatique	8
Figure 5 : Les voies métaboliques facilitant l'élimination	18
Figure 6 : Réaction de phase I par le cytochrome P450	19
Figure 7 : Mécanisme d'action des antidépresseurs	39
Figure 8 : La consommation des psychotropes	50
Figure 9 : Consommation des neuroleptiques	51
Figure 10 : Consommation des antidépresseurs, antiépileptiques et antiparkinsoniens	51
Figure 11 : Variation du taux sérique d'ASAT en fonction du sexe de 2018 à 2022	52
Figure 12. Variation du taux sérique d'ALAT en fonction du sexe de 2018 à 2022	53
Figure 13. Variation du taux sérique d'ASAT en fonction de la classe d'âge de 2018 à 2022	54
Figure 14 : Variation du taux sériques d'ALAT en fonction de la classe d'âge de 2018 à 2022	55

Liste des abréviations

- ALAT : Alanine amino-transférase.
- ASAT : Aspartate amino-transférase.
- ATC : Antidépresseur tricyclique.
- ATD : Antidépresseurs.
- BZD : Benzodiazépine.
- CYP450 : Cytochrome P450.
- EPP : Effet de premier passage.
- HDL : High density lipoprotein.
- IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase.
- ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine.
- ISRN : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de noradrénaline.
- ISRNS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de noradrénaline et sérotonine.
- GSH : Glutathion.
- LDL : Low density lipoprotein.

NL Neuroleptique.

UI/ Unité internationale par litre

VLDL Very low density lipoprotein.

INTRODUCTION

Introduction générale

La santé mentale est une composante essentielle de la santé et représente bien plus que l'absence de troubles ou d'handicaps mentaux. Selon l'OMS, la santé mentale est un « état de bien-être qui permet à chacun de réaliser son potentiel, de faire face aux difficultés normales de la vie, de travailler avec succès et de manière productive, et d'être en mesure d'apporter une contribution à la communauté » (**Santepubliquefrance.fr**). Elle représente un enjeu majeur de santé publique et l'Organisation Mondiale de la Santé estime que près de 10% de la population adulte mondiale, soit environ 450 millions de personnes, souffrent de troubles mentaux. Une personne sur quatre dans le monde développera au cours de son existence un trouble mental, quelle qu'en soit la forme. Les troubles mentaux représentent 7.4% de la charge globale de morbidité et constituent la principale cause d'incapacité dans le monde. En Algérie, ils constituent la troisième principale cause d'incapacité après les maladies cardiovasculaires et diabètes en 2012 (**BRIEF POLICY, 2018**). Les causes de ces problèmes sociaux sont multiples. Il s'agit du chômage, de la violence, des événements de la décennie noire, du déracinement, du démantèlement des familles et de la diminution de la solidarité (**Bouchène, 2014**).

Les personnes atteintes de troubles psychiatriques nécessitent une psychothérapie à long terme dans le but de prévenir les rechutes ou les récurrences (**Murruet al., 2015**). Les psychotropes sont des médicaments qui agissent sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau afin d'améliorer les troubles ou les dysfonctionnements de l'activité psychique (**Hassane, 2018**). Les psychotropes regroupent les antipsychotiques (chlorpromazine, halopéridol, lévomépromazine...), antidépresseurs (laroxyl, anafranil...) et antiépileptiques (carbamazépine, valproate...). Les antipsychotiques ont des effets secondaires, tels que la sédation, la sensation d'engourdissement de l'esprit, la dystonie et la raideur musculaire, les tremblements et la prise de poids (**Haupt, 2006**). Lors de leur emploi, ces derniers présentent un risque d'hépatotoxicité notamment par l'intermédiaire de leurs métabolites réactifs suite à leur biotransformation au niveau du foie (**Afef 2021**). Ce métabolisme hépatique est traduit par certains marqueurs enzymatiques tels les amino-transférases (ASAT et ALAT) (**Valdigué, 1993**).

INTRODUCTION

D'où l'intérêt de la présente étude qui s'intitule « Effet de médicaments psychotropes sur les transaminases chez les sujets en psychiatrie ». Cette étude est réalisée au niveau de l'établissement hospitalier spécialisé en psychiatrie de Mostaganem et est menée en deux étapes :

- Dans un premier temps, nous avons recensé les principaux troubles psychiatriques et traitements rencontrés dans l'établissement ;
- Par la suite, l'impact du traitement institué sur la fonction hépatique est évalué à travers la détermination de marqueurs biochimiques hépatiques tels les amino-transférases.

Chapitre I. Le foie et l'hépatotoxicité

Le foie et l'hépatotoxicité

1.1 Généralités

L'hépatotoxicité des xénobiotiques, qui incluent les médicaments, les plantes médicinales, les produits illicites et les agents chimiques, est une cause croissante de maladies hépatiques. Celles-ci sont très diverses et peuvent présenter tous les tableaux de la pathologie non iatrogène du foie. Les hépatites médicamenteuses représentent la principale cause d'hépatite fulminante. Le surdosage volontaire ou non au paracétamol contribue pour presque 50 % des cas. Les hépatites idiosyncrasiques qui surviennent à dose thérapeutique représentent également une cause importante, dont la fréquence est équivalente à celle de l'ensemble des hépatites virales. Plus de 1200 médicaments sont actuellement répertoriés comme potentiellement hépatotoxiques. L'imputabilité d'un médicament est souvent difficile, reposant sur des critères chronologiques et cliniques. Les plantes médicinales sont une cause croissante d'atteintes hépatiques ayant le même polymorphisme clinique que les médicaments classiques. Plus d'une cinquantaine de plantes sont connues pour être hépatotoxiques. Le diagnostic est souvent encore plus difficile du fait de l'automédication ou de l'achat via internet. Les produits illicites (cocaïne, amphétamines) constituent une autre source d'atteinte hépatique médicamenteuse difficile à détecter car l'information sur leur consommation est le plus souvent dissimulée par le patient. Les produits chimiques sont responsables également d'atteintes hépatiques très variées avec différentes voies d'exposition : contamination par voie aérienne, digestive et percutanée. Leur rôle est particulièrement difficile à mettre en évidence car l'exposition est souvent méconnue, intermittente et accidentelle. L'atteinte hépatique peut n'être constatée que longtemps après l'exposition, augmentant encore plus les difficultés d'identification. Plusieurs dizaines d'agents chimiques sont concernées. Les hépatopathies dues aux xénobiotiques n'ont pas de traitement spécifique, hormis l'intoxication au paracétamol. La principale mesure est d'interrompre l'exposition à l'agent responsable pour éviter une aggravation de l'atteinte hépatique (**Fromenty. 2010**).

1.2 Anatomie du foie et fonction hépatique

Le foie est la plus volumineuse des glandes annexes du tube digestif. À la forme d'un demi-ovoïde, orienté transversalement, le foie est positionné à droite sous le diaphragme et présente une couleur brun-rouge (figure 1). La partie droite est la plus volumineuse et de forme arrondie. La partie gauche est aplatie et effilée à son extrémité. Ses dimensions moyennes oscillent autour de 28 cm dans le sens transversal, 15 cm pour le sens ventro-dorsal et 8 cm d'épaisseur dans sa partie droite. Son poids, chez l'adulte, est de 2300 à 2400 g.

Le foie se compose de 2 lobes principaux, le lobe droit, le plus grand des deux, et le lobe gauche, plus petit. Entre ces deux parties majeures, se trouvent le lobe carré, et le lobe caudé (aussi appelé lobe de Spiegel). Chaque lobe est divisé en segments. Les lobes droit et gauche sont séparés par une bande de tissu appelée ligament falciforme, ou ligament large, qui aide à maintenir le foie fixé au diaphragme. Une couche de tissu conjonctif, appelée capsule de Glisson ou simplement capsule, le recouvre (**Castaing, 2006 ; Lentschener, 2002**).

Il est irrigué essentiellement par la veine porte amenant directement les nutriments de l'intestin grêle. Ce sang est pauvre en oxygène. L'irrigation est également réalisée par l'artère hépatique qui permet l'oxygénation (figure 2). Le sang sort du foie par trois veines sus hépatiques principales (droite, médiane et gauche). Il comporte quatre lobes (le caudé, le droit, le gauche et le carré). Ce ne sont que des séparations anatomiques et non fonctionnelles. Cependant il peut être séparé de façon fonctionnelle en foie droit et gauche grâce au trajet intrahépatique de la veine porte (**Coumoul, 2017**). Le foie, qui reçoit 25 à 30 % du débit cardiaque, fait partie des organes les plus richement vascularisés (**Bessaguet et Desmoulière, 2021**).

L'innervation hépatique présente des fibres sympathiques et parasympathiques qui forment des plexus avant leur entrée dans le foie (**Lacour et Belon, 2015 in Bessaguet et Desmoulière, 2021**).



Figure 1 : Situation du foie dans le corps humain (Afef, 2021).

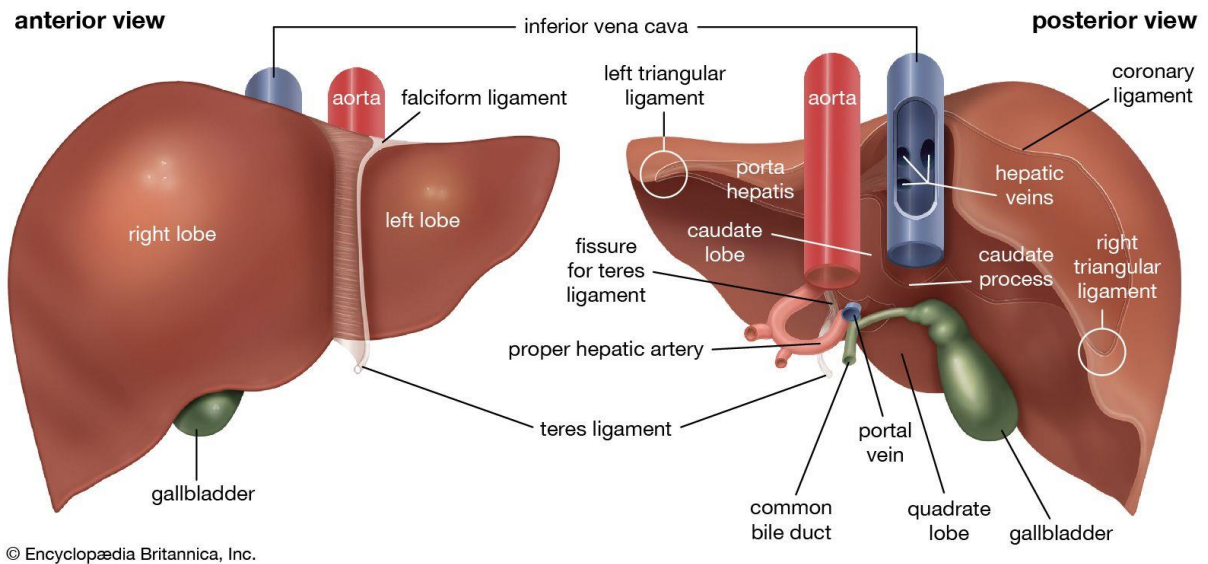


Figure 2 : Anatomie générale du foie (Encyclopædia Britannica, 2022).

1.2.1 Histologie

La cellule principale est l'hépatocyte, qui est une cellule parenchymateuse. Elle joue un rôle important dans la formation de la bile et dans le métabolisme de nombreuses substances.

Le cytoplasme des hépatocytes est composé de nombreux organites :

- Des mitochondries ;
- Un réticulum endoplasmique glandulaire permettant la synthèse de protéines plasmatiques ;
- Un réticulum endoplasmique lisse contenant les enzymes d'hydroxylation (cytochromes P450) et de conjugaison dont le rôle est important lors du métabolisme des médicaments ;
- Un appareil de golgi permettant la sécrétion des protéines dans le plasma ;
- Des lysosomes contenant des enzymes lytiques permettant la destruction cellulaire ;
- Des ribosomes libres participant à la synthèse protéique ou du glycogène ;
- Un cytosquelette comprenant des microtubules, des filaments de myosine et des filaments intermédiaires (**Benhamou et Erlinger, 2008**).

Le foie est constitué de millions de lobules hépatiques (figure 3) entre lesquels circulent :

- Les vaisseaux sanguins qui alimentent les lobules et collectent les substances qu'ils produisent ;
- Des canaux biliaires qui collectent la bile produite par les lobules (**Marieb, 2008**).

Chaque lobule est constitué de milliers de cellules hépatiques. Elles sont organisées de façon complexe pour assurer d'une part la production et l'écoulement de la bile (**Marieb, 2008**), et d'autre part les échanges avec le sang. Leur fonction est de phagocyter certaines molécules afin d'éviter qu'elles atteignent la circulation générale en empruntant les veines centrolobulaires. Enfin, nous pouvons également retrouver quelques fibres de collagènes, des myofibrilles qui sont nécessaires pour contrôler le diamètre des sinusoides et les cellules étoilées (ou cellules de Ito) qui ont un rôle dans le stockage de la vitamine A (sous forme de vacuole lipidique dans le cytoplasme) (**Radi, 2018**).

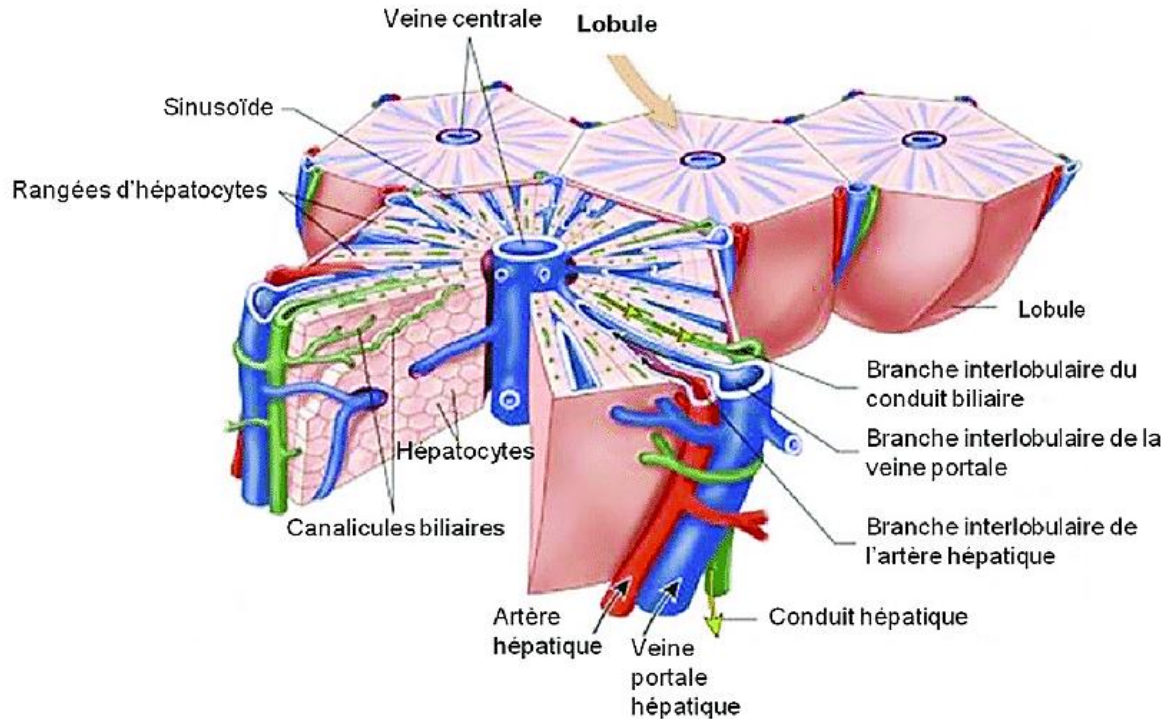


Figure 3 : Schéma de structure des lobules hépatiques (Bricks, 2014).

1.2.2 Physiologie du foie

1.2.1.1 Formation de la bile

La plus importante fonction hépatique pour la digestion est la sécrétion de bile. La formation de la bile est la fonction exocrine du foie à laquelle participent les hépatocytes, les canaux et les canalicules biliaires. Elle est stockée dans la vésicule puis libérée dans le duodénum en fonction de la demande digestive, suite à la coordination de la contraction vésiculaire et de la relaxation du sphincter d'oddi (Schlienger et Borg, 2019).

La bile produite par les hépatocytes se compose de :

- Acides biliaires ;
- Cholestérol ;
- Phospholipides ;
- Pigments biliaires ;
- Autres : bilirubine, protéines (Jacquemin, 1998).

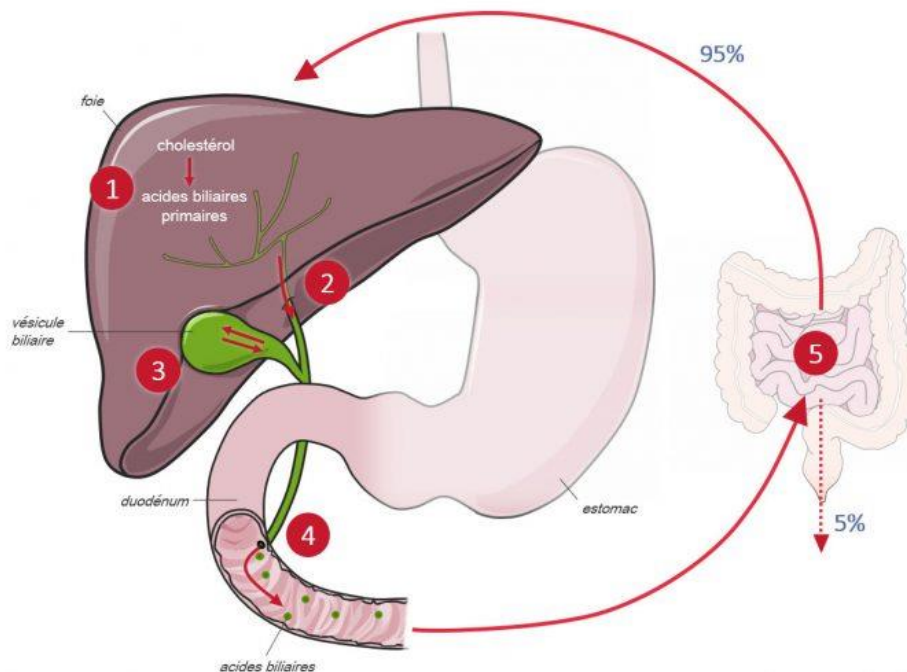


Figure 4 : Cycle entéro-hépatique (ML Van, 2021).

1.2.1.2 Rôle métabolique

Le foie est le premier organe traversé par les substances absorbées dans l'intestin : nutriments, vitamines, médicaments et toxiques. Ces substances sont ensuite extraites de la circulation sanguine et pénètrent dans les hépatocytes afin d'y être stockées, métabolisées ou excrétées dans la bile.

➤ Métabolisme glucidique

Le foie possède l'exclusivité de la néoglucogenèse et de l'intégration des oses exogènes (lactose, fructose et mannose) au métabolisme glucidique. L'hépatocyte est capable, sous contrôle hormonal, de stocker le glucose sous forme de glycogène ou de le libérer dans le sang par la glycogénolyse, afin d'approvisionner les autres organes.

Le foie est donc un organe majeur dans le contrôle de la glycémie, sous la dépendance des hormones gluco-régulatrices, insuline et glucagon. Il possède de grandes capacités de réserve en glucose et maintient donc efficacement l'homéostasie du glucose. Le foie a également un rôle important dans la dégradation de l'insuline et du glucagon ainsi que dans la régulation de l'hormone de croissance (Maitre et Blicklé, 2008).

➤ **Métabolisme lipidique**

Le foie est le principal site de synthèse du cholestérol dans l'organisme. Il y a une trentaine d'étapes enzymatiques. Il existe un certain nombre d'étapes limitantes, notamment l'activité de l'HMG CoA réductase. L'inhibition de cette enzyme permet de diminuer la synthèse du cholestérol. Le cholestérol est, soit stocké tel quel dans les membranes cellulaires, soit estérifié. Quand il y a trop de cholestérol, il est éliminé directement dans la bile. Il est utilisé par une cascade enzymatique dont l'étape limitante est sa transformation en sel biliaire par la 7 α -hydroxylase (**Schlienger et Borg, 2019**).

Le foie a la capacité de synthétiser les protéines indispensables à l'assemblage des lipoprotéines, les apoprotéines. Il en existe plusieurs variétés : A, B, E. Elles sont soit utilisées directement par le foie pour élaborer les lipides natifs, HDL, soit utilisées dans la circulation sanguine (par d'autres tissus comme l'intestin grêle pour synthétiser les chylomicrons).

A partir des acides gras qui sont présents dans la circulation sanguine, le foie peut soit synthétiser des lipides un peu plus volumineux (comme les triglycérides), soit produire de l'énergie (ATP) par β -oxydation, qui reste le phénomène majeur d'utilisation des acides gras dans l'organisme (**Maitre et Blicklé, 2008**).

Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) sont absorbées de la même façon que les lipides par l'intestin grêle. Elles sont stockées dans le foie, puis sont redistribuées vers le reste de l'organisme. La vitamine D est importante pour l'absorption intestinale du Ca²⁺ et sa fixation sur les os. Pour être fonctionnelle, elle subit une hydroxylation hépatique sur C (**L A. 2006**).

➤ **Métabolisme protidique**

Les protéines issues de l'alimentation vont essentiellement être dégradées par le foie en acides aminés, qui vont être utilisés pour une nouvelle synthèse protéique. Elles ne sont pas spécifiques au foie : elles sont relarguées dans la circulation générale et constituent essentiellement les protéines plasmatiques. L'albumine est la protéine quantitativement la plus importante des protéines plasmatiques (**Maitre et Blicklé, 2008**).

Il y a d'autres protéines de transport plus spécifiques que l'albumine. La transferrine transporte le fer dans le sang. La céruléoplasmine sert à transporter le cuivre. Elles sont synthétisées par le foie et sont libérées dans le sang où elles vont être utilisées pour transporter ces métaux (**L A. 2006**).

➤ **Rôle de détoxification**

Certaines substances qui arrivent au foie sont toxiques pour l'organisme : le rôle du foie est de dégrader ces substances en produits non-toxiques. Les produits liposolubles sont ensuite reversés dans la bile, puis dans l'intestin, et éliminés dans les selles. Les produits hydrosolubles sont reversés dans le sang, qui les mène jusqu'aux reins : ils sont éliminés par les urines (**Raisonnier, 2004**).

➤ **Rôle du foie dans la régulation de l'hémostase**

Les facteurs de la coagulation, synthétisés pour la plupart par le foie, sont divisés en précurseurs (proenzymes ou zymogènes) de sérine-protéases (facteurs II, VII, IX, X, XI, XII), en cofacteurs (facteurs V, VIII) et en substrat (fibrinogène).

Les réactions de coagulation :

- a) La génération de la prothrombinase par l'aboutissement de 2 voies différentes de la coagulation appelées extrinsèque et intrinsèque.
- b) La formation de thrombine ou la transformation de la prothrombine en thrombine par le complexe prothrombinase.
- c) La formation de fibrine ou la transformation du fibrinogène en fibrine (**Denninger, 2006**).

1.2.1.3 Fonctions diverses

➤ **Fonction antixénique**

Les cellules de Küpffer, placées en position intravasculaire, appartiennent au système des phagocytes mononucléés. Grâce à leur pouvoir de phagocytose, elles participent à la défense de l'organisme, contre les bactéries intestinales qui pénétreraient dans le secteur vasculaire, contre certaines toxines et contre certains débris cellulaires. Les cellules de Küpffer participent

également avec la rate à l'élimination des hématies âgées. Par ailleurs, le foie participe au métabolisme du complément et à la production des interleukines (**Maitre et Blicklé, 2008 ; L A, 2006**).

➤ **Fonction de régulation endocrinienne**

Le foie participe à la dégradation des hormones polypeptidiques et à la conjugaison, la dégradation et l'excrétion des hormones stéroïdiennes. Il synthétise également des protéines de transport pour diverses hormones. Par ailleurs, certaines hormones subissent un cycle entéro-hépatique (**Maitre et Blicklé, 2008 ; L A, 2006**).

➤ **Fonctions de stockage**

Le foie réalise le stockage de nombreuses vitamines, des triglycérides, du glycogène, du cuivre, du fer, et du zinc (**Maitre et Blicklé, 2008 ; L A, 2006**).

1.2.2 Paramètres biochimiques courants dans les affections hépatocellulaires

1.2.2.1 Les transaminases

➤ **Définition**

Les transaminases sont des enzymes intracellulaires dont les taux sanguins sont excessifs au cours de la nécrose des hépatocytes et de l'infarctus du myocarde. Il s'agit de deux types d'enzymes :

- L'Aspartate Amino-Transférase (ASAT), anciennement dénommée Sérum Glutamo-Oxalo-Acétatique Transférase (SGOT), est trouvée dans le myocarde, les muscles, les reins, le cerveau, mais également dans le foie ;
- L'Alanine Amino-Transférase (ALAT), anciennement dénommée Sérum Glutamo pyruvique transférase (SGPT), est d'origine essentiellement hépatique, accessoirement musculaire (**Benhamou et Erlinger, 2008**).

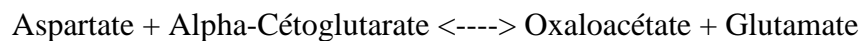
➤ **Metabolisme**

a) **Aspartate amino-transférase**

La Transaminase Glutamo Oxaloacétique : TGO a pour nom scientifique : Aspartate-2 oxoglutarate amino-transférase (ASAT). Elle intervient dans la synthèse et la dégradation de l'acide aspartique et de l'acide glutamique par l'intermédiaire des 2-oxoacides correspondants : l'acide oxaloacétique et l'acide 2-oxoglutarique. Les 2-oxoacides ainsi transformés entrent dans le cycle des acides tricarboxyliques et jouent un rôle indirect dans la néoglucogénèse (**Marieb, 2008**).

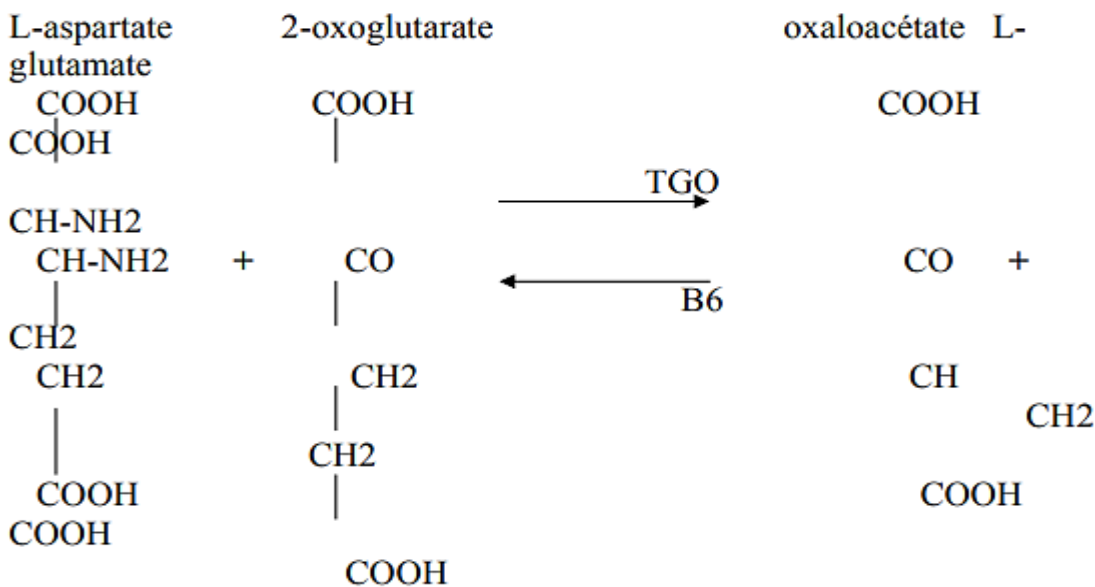
Enfin l'acide aspartique intervient également au niveau du cycle de l'urée. Le fonctionnement de l'ASAT nécessite la présence d'un cofacteur, le pyridoxal-5-phosphate (PP) ou vitamine B6 comme co-enzyme qui sert d'accepteur intermédiaire du NH₂.

Les transférases répondent généralement à ce type de mécanisme de catalyse. Ainsi, le transfert de groupements aminés par l'aspartate aminotransférase ou Glutamate Oxaloacétique Transaminase (GOT) se fait suivant le mécanisme Ping-pong (**Marieb, 2008**).



Il y'a d'abord fixation de l'aspartate (S1) sur l'enzyme (E). Il suit le départ d'un groupement aminé qui se fixe sur le phosphate de pyridoxal (groupement prosthétique intimement lié à l'enzyme) donnant ainsi la forme phosphate de pyridoxamine. Il y a libération du premier produit (P1), l'oxaloacétate, suivie de la fixation du deuxième substrat (S2); l' α -cétoglutarate. A ce moment, le transfert du groupement aminé du phosphate de pyridoxamine s'effectue sur l' α -cétoglutarate qui devient ainsi du glutamate (P2). Finalement, il y'a libération de l'enzyme (forme phosphate de pyridoxal) (**Marieb, 2008**).

Le schéma réactionnel est indiqué ci-dessous :

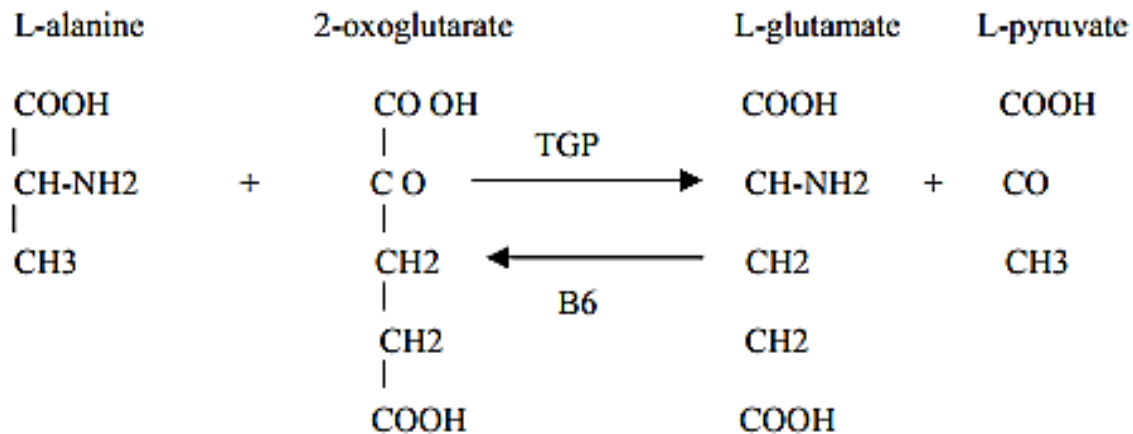


L'ASAT est principalement localisée dans le cœur et le foie, par ordre de concentration décroissante, elle est également présente dans le muscle squelettique, le rein, le pancréas, la rate, les poumons, les globules rouges et le sérum (**Benhamou, 1970**). L'ASAT existe sous deux formes moléculaires localisées différemment à l'intérieur de la cellule, dans le cytoplasme et dans les mitochondries. Quatre-vingt pourcent (80 %) de son activité est intra mitochondriale, mais 90 % de l'activité sérique normale est d'origine cytoplasmique en l'absence d'atteinte cellulaire (**Benhamou, 1970**). L'apparition dans le plasma d'une ou de l'autre forme est fonction de leur localisation cellulaire et de leurs variations tissulaires. Ainsi entrent en compte le nombre de cellules atteintes, la capacité de synthèse du foie, la localisation de la lésion au niveau du lobule hépatique. Dans le plasma, c'est la forme cytoplasmique qui prédomine mais dans le cas d'atteintes cellulaires sévères l'ASAT mitochondriale peut augmenter de façon importante. La demi-vie est en moyenne de 20 heures (cela explique le retour plus rapide à la normale de l'ASAT que de L'ALAT dans les situations aiguës), de 17 heures à 55 heures pour l'iso enzyme cytoplasmique et de 1 heure à 13 heures pour l'iso enzyme mitochondriale.

b) Alanine aminotransférase

Anciennement appelée Transaminase Glutamo Pyruvique : TGP a pour nom scientifique « Alanine -2oxoglutarate aminotransférase ou ALAT » (Siestet *al.*, 1990).

Le schéma réactionnel est indiqué ci-dessous :



L'ALAT est essentiellement trouvée dans le foie, mais elle se rencontre aussi par ordre de concentration décroissante dans le rein, le cœur, le muscle squelettique, le pancréas, la rate, les poumons et le sérum (Benhamou, 1970 ; Schlienger et Borg, 2019). C'est une enzyme cytoplasmique que relativement spécifique du foie. L'ALAT a une demi vie de 37-57h et son activité à augmenter un stade précoce d'une atteintes hépatiques.

➤ Biopathologies

L'âge et le poids sont des facteurs d'augmentation des transaminases. Les valeurs sont également plus élevées chez l'homme que chez la femme. L'exercice physique provoque une libération d'enzymes musculaires et donc surtout d'ASAT. L'alcool en ingestion chronique, certains médicaments comme les antiépileptiques, les hypolipémiant, les contraceptifs oraux peuvent augmenter les taux sériques d'ASAT et d'ALAT. Diminution en cas de déficit en vitamine B6 (ou phosphate de pyridoxal), chez la femme enceinte, les patients dialysés... Les méthodes optimisées (SFBC, IFCC...) préconisent une réactivation préalable par le phosphate

de pyridoxal, pour compenser des taux sériques insuffisants en cette vitamine pour une mesure d'activité optimale de ces enzymes (Radi, 2018).

1.2.2.2 Les enzymes choléstatiques

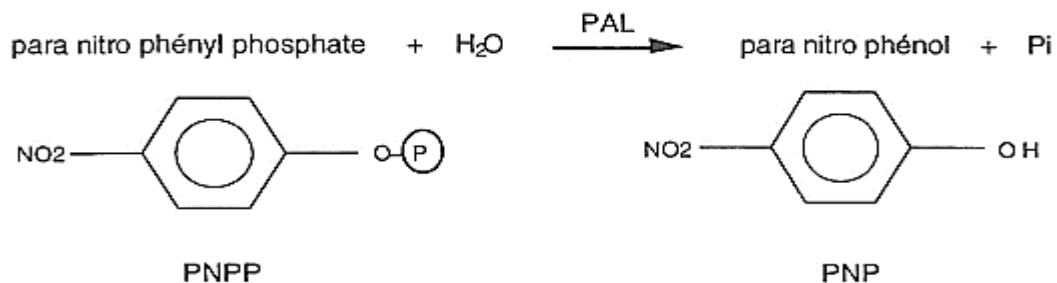
➤ Les gamma GT

Les gammaglutamyl-transférases, dites aussi γ -GT, sont des enzymes présentes généralement dans les hépatocytes – cellules de nombreux organes, mais elles sont surtout fabriquées par le foie. Réaliser un dosage sanguin de ces enzymes est indispensable pour effectuer un bilan hépatique. Un taux anormalement haut de γ -GT doit alerter. Alcoolisme, stéatose, infection virale, cancer ou autres : identifier la cause de cette élévation orientera sur la prise en charge à mettre en place.

➤ Les phosphatases alcalines

Les phosphatases alcalines sont des enzymes membranaires dimériques de type métalloglycoprotéines présentes au niveau des canaux biliaires hépatiques. Ce sont des phosphomonoestérases de types 1, Leur activité optimale est comprise entre pH 7.5 et pH 9.6.

Ces enzymes catalysent l'hydrolyse du paranitrophénylphosphate (PNPP) en paranitrophénol et acide phosphorique.



1.3 Métabolisme hépatique des médicaments

13.1 Extraction hépatique des médicaments

La phase initiale d'extraction hépatique des médicaments présents dans le flux sanguin périphérique dépend de plusieurs facteurs :

➤ **Effet de premier passage hépatique**

Les hépatocytes sont pourvus de nombreuses enzymes de phase I (cytochromes P450) et de phase II (conjugaisons). Une fois la barrière digestive franchie, pour rejoindre la circulation générale le médicament doit passer par le système porte et le foie où il peut subir des biotransformations par les systèmes enzymatiques des hépatocytes. Le métabolisme des médicaments peut être, dans certains cas, suffisamment important pour que la quantité de médicament atteignant la circulation générale soit réduite de façon significative. On parle alors d'effet de premier passage hépatique (EPP). Cet EPP n'est pas toujours négatif notamment dans le cadre de « prodrogues », médicaments inactifs qui deviennent actifs au cours des biotransformations qu'il subit lors de l'EPP (**Radi, 2018**).

➤ **Transport sanguin**

Le sang joue le rôle d'un véhicule de transport par le plasma, les hématies et les protéines circulantes susceptibles de fixer la substance médicamenteuse. On parle alors de fixation aux protéines plasmatiques. Cette fixation est réversible (**Radi,2018**).

La substance médicamenteuse injectée en intra-veineux ou résorbée se retrouve en contact avec les protéines aptes à fixer des substances exogènes comme le médicament. La substance médicamenteuse se retrouve alors sous forme libre ou liée aux protéines (**Benhamou, 2002**).

➤ **Liaison aux protéines plasmatiques**

Il existe un nombre important de protéines plasmatiques. Les principales protéines impliquées dans la fixation protéique sont l'albumine, l'alpha1-glycoprotéine, les lipoprotéines et les globulines.

La liaison médicament – protéine dépend de plusieurs facteurs : l'affinité du médicament pour les sites de liaison, le nombre de sites de liaison « disponibles » et la concentration du médicament.

L'affinité définit la capacité de fixation du médicament à la protéine. La fixation aux protéines peut être très forte même si l'affinité est faible (si la concentration en médicament est élevée), comme elle peut être faible avec une très forte affinité.

La quantité de protéines disponibles pour la fixation peut varier en fonction de l'état physiologique et pathologique notamment l'hypoalbuminémie.

La fixation est définie par le pourcentage de liaison pouvant aller de 0 à 100%. Par exemple, la fixation aux protéines plasmatiques de certains anti-inflammatoires est de 95%. La fixation du paracétamol est par contre nulle. On considère qu'une substance est fortement liée si son pourcentage de fixation dépasse 75% (**Faberet *al.*, 2003**).

1.3.2 La métabolisation des médicaments

1.3.1.1 Les voies métaboliques

Le métabolisme d'un médicament correspond à la transformation enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés, dits métabolites qui peuvent être aussi actifs que la molécule originale (diazépam), inactifs jusqu'à ce qu'ils soient métabolisés en médicament actif dans l'organisme (la lévodopa), ou parfois toxiques.

Le métabolisme est une des phases d'élimination d'un médicament : les différentes étapes du métabolisme conduisent à la formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les milieux aqueux tels que l'urine, la bile, la salive. (**Benhamou, 2002**) Le métabolisme des médicaments se fait essentiellement dans le foie, mais également dans les reins, poumons, intestins, etc. Il fait intervenir deux types de réactions :

- Les réactions de phase I
- Les réactions de phase II

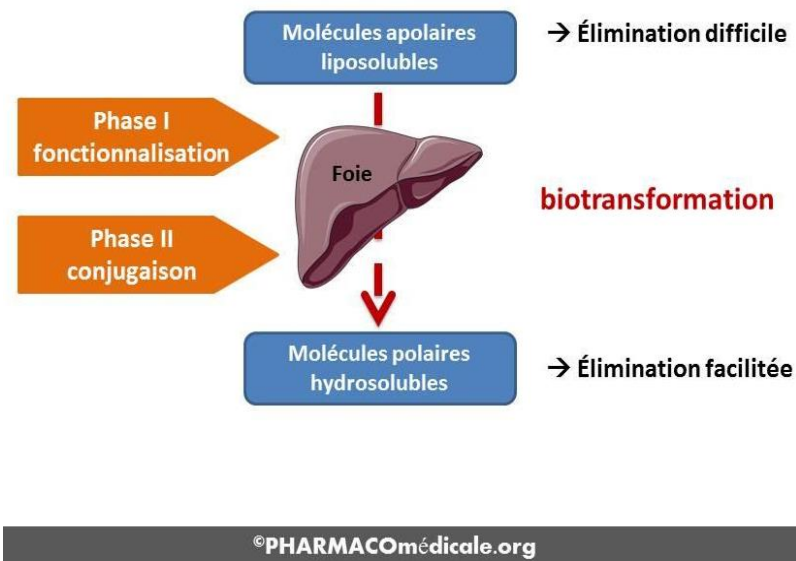


Figure 5. Les voies métaboliques facilitant l'élimination (ML Van,2021).

➤ Les réactions de phase I

Le métabolisme hépatique par réaction de phase I est dû à des réactions de fonctionnalisation, consistant à modifier ou adjoindre des groupements fonctionnels par des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse, permettant de transformer un médicament lipophile en un métabolite hydrophile, via le cytochrome P450 (Maitre et Blicklé, 2008).

LE CYTOCHROME P450 = CYP450

C'est une superfamille de monooxygénase, ce sont des protéines à noyau hème (hémoprotéine) qui catalysent des réactions d'oxydation nécessitant de l'oxygène et du NADPH. Il existe un grand nombre d'isoenzymes du cytochrome P450 (57 isoenzymes identifiées en 2004 chez l'Homme). Les cytochromes P450 sont présents dans le foie dans les microsomes hépatiques mais aussi dans l'intestin, le rein, le poumon (Michaud et Turgeon, 2002 ;Guéguen et Mouzat, 2006). Un cytochrome n'est pas spécifique d'un substrat ; un cytochrome métabolise plusieurs substrats différents et un substrat peut être métabolisé par plusieurs CYP.

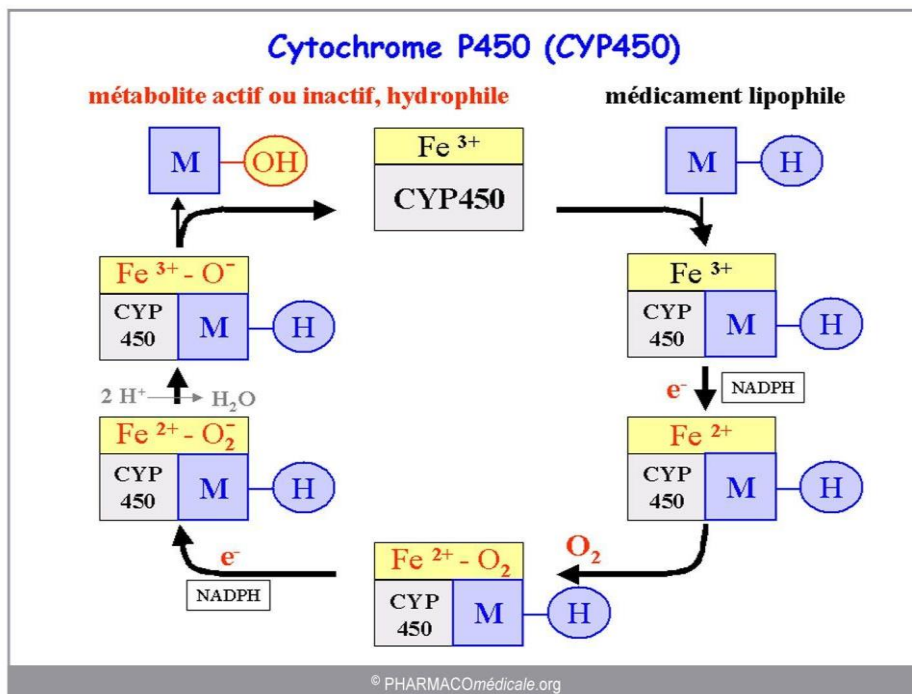


Figure 6 : Réaction de phase I par le cytochrome P450 (Guéguen et Mouzat, 2006).

- **Induction des CYP450**

Une induction des cytochromes P450 entraîne une accélération du métabolisme des médicaments. Celle-ci va se traduire par :

- Une diminution de l'effet si les métabolites sont inactifs ;
- Une augmentation de l'effet ou de la toxicité si les métabolites sont actifs.

L'induction est un phénomène lent puisqu'il implique l'augmentation de l'expression des gènes des cytochromes et la synthèse des protéines correspondantes. Ses effets peuvent commencer à se voir dès les premières 24h pour les inducteurs puissants (rifampicine). Les substances inductrices du cytochrome P450 les plus connues sont la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine et l'alcool (tableau 1). A l'arrêt du traitement inducteur, il faut quelques jours encore pour revenir à une activité enzymatique basale.

- **Inhibition des CYP450**

Une inhibition des cytochromes P450 va se traduire par une diminution du métabolisme des médicaments et soit par une augmentation des effets bénéfiques ou toxiques du médicament (pour les molécules directement actives) ou une diminution de l'effet (pour les prodrogues).

L'inhibition est un phénomène rapide, par blocage direct de l'enzyme, dont les effets sont souvent observés en moins de 24h. Les substances inhibitrices du cytochrome P450 les plus connues sont certains antibiotiques comme la ciprofloxacine, l'érythromycine, des antidépresseurs comme la fluvoxamine, des antifongiques avec notamment le kétoconazole et le miconazole, et les antirétroviraux (ritonavir) (tableau 1).

La connaissance des molécules du tableau 1 permettra d'anticiper ou détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses. Cela est d'autant plus important pour les médicaments possédant un index thérapeutique étroit, pour lesquelles les interactions médicamenteuses entraîneront rapidement une inefficacité ou une toxicité.

Tableau 1 :Liste de médicaments métabolisés par le CYP 450 et liste des principaux inducteurs et inhibiteurs de ces cytochromes (Guéguen et Mouzat, 2006).

Cytochromes	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
CYP1A2	Clozapine, olanzapine Théophylline Clomipramine, imipramine Caféine Lidocaine	Ciprofloxacine, norfloxacine Fluvoxamine	Légumes (brocolis, choux) Tabac (goudrons)
CYP2C9	Antivitamines K AINS : ibuprofène, diclofénac... Phénytoïne Cyclophosphamide Fluoxétine Fluvastatine Hypoglycémiantes :	Acide valproïque Antigongiques imidazolés Amiodarone Fluvastatine	Antituberculeux : rifampicine +++ Antiépileptiques : phénobarbital, carbamazepine, phénytoïne Bosentan
CYP2C19	Omeprazole Diazepam Imipramine	Inhibiteurs de la pompe à protons : omeprazole... Clobazam	Rifampicine Anitépileptiques : phenobarbital, phenytoïne

	Citalopram Gliclazide Proguanil	Fluconazole	Ritonavir
CYP2D6	Antidépresseurs Antipsychotiques : aripiprazole, halopéridol, rispéridone... β-bloquants Codeine	Bupropion Chloroquine Chlorpromazine, halopéridol Clomipramine Ecstasy Ritonavir Antidépresseurs : fluoxétine, paroxétine, sertraline... Amiodarone	-
CYP3A4/5	Benzodiazépines Antidépresseurs tricycliques Dihydropyridines Antigongiques imidazolés Antalgiques morphiniques Antiprotéases Immunosuppresseurs Statines...	Jus de pamplemousse Antigongiques imidazolés Macrolides Antiprotéases (ritonavir) Amiodarone Diltiazem, verapamil Cobisistat	Antituberculeux : rifampicine +++, rifabutine Antirétroviraux : efavirenz, nevirapine Antiépileptiques : phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, oxcarbazépine Millepertuis Modafinil

➤ Les réactions de phase II

La phase II est une phase de conjugaison qui aboutit à la formation de substances conjuguées, hydrosolubles et facilement éliminées par les urines ou la bile. Les métabolites ou les médicaments, subissent différentes réactions de conjugaison : glycu- (ou glucurono) conjugaison ; sulfo-conjugaison (**Dellale, 2006**).

1.3.1.2 Facteurs de variabilité

Le métabolisme des médicaments peut varier d'un individu à l'autre ou chez un même individu au cours du temps. Différents facteurs peuvent être à l'origine de cette variabilité (**Pharmacomedicale.org, 2022**) :

➤ **Facteurs physio-pathologiques**

Comme pour tous processus impliqué dans le devenir du médicament chez l'homme, certaines caractéristiques physiologiques (âge...) ou conditions pathologiques (insuffisance hépatique...) peuvent modifier les capacités de biotransformation des médicaments. Ces modifications physiopathologiques doivent être prise en compte lors de l'administration d'un médicament éliminé de l'organisme après biotransformation.

➤ **Interactions médicamenteuses**

Le métabolisme des médicaments peut aussi être affecté par la co-administration d'autres médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques (tableau 1). Ces phénomènes sont parfois si importants qu'il peut en résulter des effets cliniques suffisamment préoccupants pour contre-indiquer formellement une co-prescription des médicaments en cause.

➤ **Polymorphismes génétiques**

Des polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme des médicaments sont décrits pour de nombreux systèmes enzymatiques impliqués dans des réactions de phase I ou de phase II. Cette variabilité d'origine génétique a des conséquences parfois suffisamment importantes pour qu'elle soit recherchée en pratique thérapeutique. L'exemple le plus connu est celui de l'acétylation de l'isoniazide, antituberculeux, pour lequel on distingue :

- Des acétylateurs rapides, avec une demi-vie d'élimination d'environ 1 heure ;
- Des acétylateurs lents, avec une demi-vie d'élimination d'environ 3 heures. Du fait de cette demi-vie augmentée, des surdosages peuvent apparaître.

1.4 Les mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse

1.4.1 Formation de métabolites réactifs

La biotransformation des médicaments par les mono-oxygénases (CYP450) et d'autres systèmes enzymatiques, y compris des réactions de phase II, peuvent conduit à des composés toxiques (métabolites réactifs, radicaux libres) (**Mari *et al.*, 2000**).

➤ **Electrophiles**

Les électrophiles sont des molécules dérivant généralement d'une oxydation par le cytochrome P450, possédant une densité en charge positive et avide d'électrons. Ils peuvent former des liaisons covalentes irréversibles. Cette fixation se fait sur divers groupements fonctionnels des protéines nucléophiles : SH- d'une cystéine, NH- d'une histidine, S- d'une méthionine. Cette fixation pourra inactiver des enzymes, des protéines de transport ou régulatrices (**Mariet *al.*, 2000**).

➤ **Les radicaux libres**

Les radicaux libres possèdent un nombre impair d'électrons sur leur couche orbitale externe, peuvent attacher un atome d'hydrogène d'un acide gras poly-insaturé. Ils sont formés par réduction, soit par le cytochrome P450 (halothane par exemple), soit par la NADPH-cytochrome P450-réductase qui réduit entre autres les nitro-arènes. Certains de ces radicaux libres peuvent également réduire l'oxygène en plusieurs métabolites réactifs : anion superoxyde(O₂-), peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) ou radical hydroxyle (OH-) (**Mariet *al.*, 2000**).

1.4.2 Système de détoxification

Les hépatocytes possèdent plusieurs systèmes de protection, capables de s'opposer aux effets délétères des métabolites réactifs, en les détoxifiant avant qu'ils n'aient agi sur les macromolécules tissulaires. Ce n'est que lorsque ces systèmes sont débordés qu'une toxicité peut être observée (**Pessayre, 1991**).

- **Auto-inactivation du cytochrome P450**

Un premier mécanisme de protection, automatiquement inclus dans le système, est l'auto destruction du cytochrome P450. Ce mécanisme peut se faire de trois manières : liaison covalente au niveau de l'apoprotéine, alkylation au niveau du groupement prosthétique de l'hème, coordination quasi irréversible au niveau du fer de l'hème.

Ces différents mécanismes aboutissent tous à inactiver le cytochrome P450, qui ne pourra plus former le métabolite toxique. (**Mariet *al.*, 2000**).

- **Conjugaison au glutathion**

Le glutathion réduit (GSH) est un tripeptide nucléophile comportant un groupement thiol, qui est particulièrement abondant dans l'hépatocyte. Les métabolites réactifs peuvent se fixer au glutathion, soit spontanément, soit sous l'action d'une GSH-transférase. Par ailleurs, une autre enzyme, la GSH peroxydase, est capable de détoxifier le peroxyde d'hydrogène ou les hydro peroxydes lipidiques (**Mariet *al.*, 2000**).

- **Glutathion peroxydase**

Outre son rôle dans la conjugaison de métabolites réactifs, le glutathion (GSH) joue également un rôle de réducteur prévenant et/ ou limitant la peroxydation lipidique. La première fonction du glutathion peroxydase est de catalyser la réduction d'eau oxygénée en eau. L'eau oxygénée, peu toxique en elle-même, risque de former en présence d'ions ferreux un radical hydroxyle. Ce dernier, peut initier une 2^e peroxydation lipidique en arrachant un atome d'hydrogène d'un lipide insaturé. La glutathion peroxydase en éliminant l'eau oxygénée évite la formation de radical hydroxyle et l'initiation d'une peroxydation lipidique.

La deuxième fonction de la glutathion peroxydase est la réduction d'hydro peroxydes lipidiques (lipide-OOH) en alcools (lipide-OH). Les hydro peroxydes lipidiques, relativement peu toxiques en eux même, risquent, en présence d'ions ferreux de former un radical alcoxy (lipide-O[•]). La formation d'un tel radical va amplifier la peroxydation lipidique. L'élimination des hydro peroxydes lipidiques par le glutathion peroxydase évite donc l'amplification d'un phénomène de peroxydation lipidique. (**Mariet *al.*, 2000**).

- **Epoxyde hydrolase**

De nombreuses arènes ou alcènes sont transformés par le cytochrome P450 en époxydes. Ces hétérocycles à 3 atomes présentent une tension de cycle qui les rends électrophiles. La plupart des époxydes sont de ce fait réactifs. 25 Il existe directement dans les microsomes, et aussi dans le cytosol, divers enzymes appelées époxydes hydrolases qui hydratent les époxydes en dihydrodiols moins toxiques (**Pessayre, 1991**).

1.4.3 Hépatotoxicité immunoallergique

Parfois, les protéines modifiées constituent des néoantigènes chez certains sujets et peuvent être à l'origine d'une immunisation dirigée contre ces protéines modifiées, la réaction immunitaire peut être cytotoxique pour les hépatocytes, et entraîne l'hépatite (**Pessayre, 1991**).

Cas de l'halothane : Des hépatites aiguës sévères, souvent fulminantes, sont observées dans environ un cas sur 35 000 après une anesthésie par l'halothane. Ces atteintes possèdent les caractéristiques habituelles des hépatites d'origine immunoallergique. Les métabolites réactifs provenant du métabolisme de l'halothane se fixent sur des protéines microsomales, en particulier le cytochrome P450 ; les complexes protéine-métabolites formés au niveau du réticulum endoplasmique migrent dans un second temps vers la membrane plasmique de l'hépatocyte ; chez certains sujets, probablement prédisposés génétiquement, ces antigènes membranaires modifiés sont reconnus comme étrangers et provoquent une immunisation. Exceptionnellement, il arrive que la réaction immunitaire touche, par des réactions croisées les constituants hépatiques normaux. Il en résulte une auto-immunisation qui explique la persistance de l'hépatite malgré l'arrêt du traitement et la possibilité d'apparition d'autoanticorps (**Mariet *al.*, 2000**). Les caractères de l'hépatite sont les mêmes que ceux de l'hépatite immunoallergique (**Buffet, 1994**).

1.4.4 Altération des fonctions mitochondriales

Des travaux expérimentaux récents indiquent qu'une altération des fonctions mitochondriales d'origine toxique est un mécanisme déterminant dans la survenue de certaines lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, notamment la stéatose microvésiculaire (**Pessayre, 2001**).

Les médicaments responsables interfèrent avec l'une ou l'autre des deux fonctions essentielles de la mitochondrie, la β -oxydation des acides gras et la phosphorylation oxydative. Le catabolisme des acides gras par la β -oxydation fournit le NADH et le FADH₂ nécessaires au fonctionnement de la chaîne respiratoire, celle-ci permet la synthèse d'ATP, source d'énergie indispensable pour la cellule. Une altération importante de l'une de ces fonctions dans

l'hépatocyte détermine donc une crise énergétique responsable d'insuffisance hépatique **(Fromenty et Pessayre, 1995)**.

1.4.4 Autres mécanismes

Dans d'autre cas, c'est le médicament lui-même qui est toxique. L'incidence de l'hépatite augmente avec la dose administrée, l'hépatite ne récidive pas lors de la ré administration ultérieur d'une faible dose du médicament. Par exemple, l'hépatotoxicité du maléate de perhexiline semble due au médicament lui-même, d'autres médicaments sont transformés en métabolites stables toxiques, par exemple, le fluoro-uracile est transformé en acide fluorodésoxyuridylique qui inhibe la thymidilate synthétase, les caractères de l'hépatotoxicité dans ces cas sont voisins de ceux observés lorsque c'est le médicament lui-même qui est toxique **(Radi, 2018)**. Les quelques exemples précédents ne doivent pas masquer le fait que le mécanisme de l'hépatite reste inconnu pour la plupart des médicaments **(Pessayre, 1993)**.

1.5 Les différentes lésions hépatiques

Les causes des lésions sont variables selon les zones géographiques. Dans les pays en voie de développement, elles proviennent soit d'hépatites virales (hépatites B, C, E..), soit de la prise d'isoniazide (antituberculeux), soit la conséquence de contaminations alimentaires dues à des mycotoxines (aflatoxine B1). En revanche, dans les pays dits développés la cause est principalement médicamenteuse **(Vaubourdolle et Porquet, 2013)**.

Ces lésions peuvent parfois résulter de plusieurs facteurs, autres que les médicaments :

- L'éthylisme chronique qui entraîne une élévation des transaminases (de même qu'une stéatose hépatique). Si le rapport ASAT/ALAT est supérieur à 2, il peut mettre en évidence une hépatite alcoolique aigüe pouvant se compliquer par une cirrhose. L'atteinte alcoolique ne sera confirmée que par la réalisation d'une biopsie hépatique.
- Une infection bactérienne (notamment en cas de septicémie ou lors de l'implication des bacilles gram négatif ou d'un pneumocoque) : elle peut être responsable d'une élévation des phosphatases alcalines et/ou de la bilirubinémie ;
- Une insuffisance cardiaque droite entraîne une légère augmentation des enzymes hépatiques et se traduit cliniquement par une hépatomégalie et un reflux hépato-jugulaire ;

- Une insuffisance cardiaque gauche : elle est caractérisée par une chute tensionnelle importante pouvant être à l'origine d'une hypoxie hépatique avec élévation brutale des transaminases et une hyper bilirubinémie retardée. Il est alors important de réaliser un diagnostic différentiel avec une atteinte cytolytique médicamenteuse car les signes sont identiques (**Bénichou, 1996**).

1.6 Les atteintes hépatiques

1.6.1 Atteintes hépatocellulaires

L'hépatite cytolytique aiguë résulte principalement de la toxicité directe du médicament et/ou de ses métabolites toxiques. Elle est caractérisée à la biopsie par un degré variable de nécrose et d'état inflammatoire, particulièrement dans la zone 3 de l'acinus hépatique (**Andrade et al., 2007**).

Au niveau biochimique, cette atteinte est caractérisée par de fortes élévations des transaminases, et particulièrement des ALAT (≥ 5 fois la limite normale supérieure). Elles sont souvent accompagnées d'une élévation des PAL, pour un ratio ALAT/PAL ≥ 5 , et de la bilirubine totale ($> 2\text{ULN}$) (**Andrade et al., 2007 ; Giordano et al., 2014**). L'évolution vers une hépatite fulminante est plus probable que vers une hépatite chronique et les symptômes peuvent s'atténuer rapidement après l'arrêt du traitement.

1.6.2 Cholestase médicamenteuse

La cholestase correspond à la diminution ou l'arrêt de l'écoulement biliaire suivie par une accumulation d'acides biliaires sériques (**Padda, 2011**). Cliniquement, les patients présentent un prurit, souvent transitoire, des taux élevés de PAL sériques ($> 2\text{N}$, ALAT/PAL ≤ 2), de γ -GT et de bilirubine conjuguée sérique. Deux types de cholestase sont à différencier selon la localisation de l'atteinte : la cholestase intrahépatique et la cholestase extra-hépatique.

La cholestase intrahépatique aiguë peut être canaliculaire ou hépatocanaliculaire (associée à une hépatite). Les cholangiopathies sont des atteintes intrahépatiques chroniques qui peuvent être caractérisées par une élévation isolée des PAL ou des γ -GT. Enfin, les atteintes extracellulaires sont caractérisées par une lithiase ou une sclérose (**Padda, 2011**).

Des mécanismes variés peuvent être impliqués dans l'apparition d'une cholestase médicamenteuse : l'inhibition ou la perte de fonction des transporteurs hépatobiliaires et notamment de BSEP, la toxicité directe des molécules ou de leurs métabolites réactifs sur les cholangiocytes, enfin, des mécanismes « physiques » tels que la lithiase biliaire sont favorisés par certains médicaments (**Pauli-Magnus et Meier, 2005**).

1.6.3 Atteintes hépatiques mixtes

Dans les hépatites mixtes, les signes clinico-biologiques sont intermédiaires aux types hépatocellulaire et cholestatique, avec possibilité de prédominance des caractéristiques de l'un ou l'autre. Chez les patients atteints d'hépatite médicamenteuse mixte, le ratio ALAT/PAL sera moins élevé que lors des atteintes cytolytiques pures (généralement entre 2 et 5) (**Kaplowitz, 2004**). Cette atteinte mixte est plus souvent caractéristique d'une hépatite médicamenteuse que d'une autre étiologie et le diagnostic doit s'orienter rapidement vers la prise récente d'une molécule potentiellement hépatotoxique (**Andradeet al., 2007**).

Chapitre II.

Les médicaments psychotropes

2. Les médicaments psychotropes

2.1. Généralités

Les cellules nerveuses (neurones) synthétisent des substances appelées neuromédiateurs (ou neurotransmetteurs), principalement : la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline. Ces neuromédiateurs interviennent dans le fonctionnement des neurones. On observe une perturbation de ces neuromédiateurs dans certains troubles, comme les troubles dépressifs, les troubles bipolaires, les troubles anxieux ou les troubles schizophréniques. Les médicaments psychotropes agissant sur ces neuromédiateurs sont utilisés pour lutter contre les troubles psychiques. Ils ont aussi des effets autres que psychiques, ce qui explique d'ailleurs certains de leurs effets indésirables.

La prise de médicaments psychotropes est plus importante chez les femmes (23 %) que chez les hommes (13 %). Elle augmente avec l'âge chez les femmes, passant de 11% entre 18 et 25 Ans à 33 % entre 64 et 74 ans (**Beck, 2011**), et diminue ensuite. Chez les hommes, elle atteint un pic à 18% chez les 45-54 ans, puis reste autour de 14 %. Les bénéfices attendus d'un médicament psychotrope. L'objectif d'un traitement par médicament psychotrope n'est pas de normaliser la pensée ou de modifier la personnalité. L'objectif premier est de soulager la souffrance de la personne et de diminuer les troubles psychiques, afin d'avoir la meilleure vie possible. Les médicaments ne résument pas le traitement. Le médecin, psychiatre ou généraliste, après avoir identifié les symptômes d'un trouble psychique, peut prescrire, si besoin, un traitement par médicament psychotrope. Il propose un accompagnement psychologique et médical pendant la durée du traitement (évaluation des effets bénéfiques et surveillance des effets indésirables).

Le traitement des troubles psychiques fait appel à de multiples moyens : contacts réguliers avec des soignants, psychothérapie, réhabilitation psychosociale, accompagnement social, entraide mutuelle, etc. Le dialogue est essentiel ; il est parfois difficile de parler de ses troubles psychiques et de ses traitements. Pourtant, c'est essentiel pour être compris. Le rôle des soignants est d'aider les patients à obtenir une vie meilleure, en tenant compte de leur vécu et de leur savoir sur la maladie. Un dialogue ouvert avec les soignants est essentiel à la prise en compte des besoins et des difficultés des patients (**Becket al., 2006**).

2.2. Trouble mental

2.2.1. Définition

Un trouble mental est un syndrome caractérisé par une perturbation cliniquement significative de la cognition, de la régulation des émotions ou du comportement d'un individu qui reflète un dysfonctionnement des processus psychologiques, biologiques ou développementaux sous-jacents au fonctionnement mental (**Bolton, 2008**).

2.2.2. Quelques troubles courants

2.2.2.1. Trouble dépressif

La dépression majeure regroupe divers symptômes affectifs, cognitifs, somatiques et comportementaux dont le retentissement sur le fonctionnement du sujet est jugé cliniquement significatif (**OMS, 2013**). Elle se manifeste par une tristesse de l'humeur, une perte d'intérêt pour toute activité et une baisse de l'énergie (**Roelandt, 2010**). Les autres symptômes sont une diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi, une culpabilité injustifiée, des idées de mort et de suicide, des difficultés à se concentrer, des troubles du sommeil et une perte d'appétit (**OMS, 2013**).

2.2.2.2. Troubles liés à l'utilisation de substances

Parmi les troubles mentaux et du comportement résultant de l'utilisation de substances psychoactives figurent les troubles liés à l'utilisation d'alcool, d'opiacés tels que l'opium ou l'héroïne, de dérivés du cannabis comme la marijuana, de sédatifs ou d'hypnotiques, de cocaïne, d'autres stimulants, d'hallucinogènes, de tabac et de solvants volatils (**WHO, 2001**). Les principaux critères contribuant à sa définition sont : le désir compulsif du produit, la difficulté à contrôler la consommation, la prise du produit pour éviter le syndrome de sevrage, le besoin d'augmenter la dose pour atteindre les mêmes effets qu'auparavant et la place centrale prise par le produit dans la vie du consommateur (**Pousset, 2018**). Les substances consommées (et les troubles qui y sont liés) varient d'une région à l'autre, mais, dans l'ensemble du monde, les produits les plus utilisés et qui ont les plus graves conséquences en santé publique sont le tabac et l'alcool (**WHO, 2001**).

2.2.2.3. Schizophrénie

La schizophrénie est un trouble grave qui se déclare généralement à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte (**Roelandt, 2010**). Elle se caractérise par des distorsions

fondamentales de la pensée et de la perception ainsi que par des affects inappropriés (Roelandt, 2010). Ce désordre entraîne une altération des fonctions les plus essentielles qui permettent à chacun d'être conscient de son identité, de son unicité et de son autonomie (OMS, 2011). Le sujet schizophrène croit fermement à des idées fausses sans aucun fondement et son comportement peut être gravement perturbé pendant certaines phases et avoir des conséquences sociales néfastes (OMS, 2013).

2.3. Les psychotropes

2.3.1. Définition

C'est un produit naturel ou synthétique qui agit principalement sur l'état du système nerveux central en y modifiant certains processus biochimiques et physiologiques cérébraux (Richard D. 2006). En altérant de la sorte les fonctions du cerveau, les psychotropes peuvent induire des modifications de la perception, des sensations, de l'humeur, de la conscience ou d'autres fonctions psychologiques et comportementales (Lopes *et al.*, 2013). C'est un médicament qui agit sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau afin d'améliorer les troubles ou les dysfonctionnements de l'activité psychique (Beaurepaire, 2005). Au niveau du système nerveux, l'activité psychique se traduit par des réactions biochimiques au sein des cellules nerveuses (appelées « neurones ») (Villeneuve, 1970). Les neurones synthétisent des substances appelées neurotransmetteurs* (ou neuromédiateurs), dont les plus connus sont : la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline (Villeneuve, 1970). Ces neuromédiateurs interviennent dans le fonctionnement normal des neurones mais peuvent aussi, lorsqu'ils sont en quantité anormalement importante ou au contraire insuffisante, entraîner des troubles, qui se manifestent par certaines pathologies comme la schizophrénie, les troubles de l'humeur ou les troubles anxieux (Villeneuve, 1970).

2.3.2. Classification

Diverses classifications ont été proposées en psychopharmacologie, La typologie classique établie par Delay et Deniker en 1971 demeure la classification de référence (Delay et Deniker, 1971).

On distingue cinq grandes classes de médicaments :

- Les neuroleptiques et/ou antipsychotiques,

- Les antidépresseurs,
- Les régulateurs de l'humeur ou normothymiques,
- Les tranquillisants ou anxiolytiques,
- Les somnifères ou hypnotiques.

On utilise également fréquemment d'autres médicaments, en particulier :

- Les antiépileptiques (utilisés pour traiter l'épilepsie, les troubles de l'humeur et parfois certaines douleurs),
- Les correcteurs, médicaments parfois associés aux neuroleptiques dans le but de corriger certains effets indésirables (**Biscay, 2018**).

2.3.2.1 Antipsychotiques

Les neuroleptiques sont des sédatifs majeurs à action antipsychotique symptomatique, et des médicaments qui participent à la prise en charge des patients atteints de psychose (**Biscay, 2018**). Ils provoquent une neuroplégie c'est-à-dire une mise au repos du SNC dans le domaine psychique mais aussi dans le domaine neurovégétatif (**Murru et al., 2015**). Les effets thérapeutiques et les effets indésirables peuvent varier, d'une molécule à l'autre, et ils sont également variables suivant les sensibilités de réponse des patients (**Janssen, 1970**).

Il est désormais classique de distinguer deux grandes générations :

- Les neuroleptiques typiques, appelés aussi NEUROLEPTIQUES ou antipsychotiques de première génération.
- Les neuroleptiques atypiques, appelés aussi ANTIPSYCHOTIQUES ou antipsychotiques de deuxième génération.

Ils sont classés selon différents critères :

- Leur structure chimique,
- Leurs propriétés antipsychotiques (action sur le délire et les hallucinations),
- Leur durée d'action,
- Leur présentation (**Janssen, 1970**).

2.3.2.1.1. Classification

Les générations des antipsychotiques sont rapportées par les tableaux 2 et 3 :

Tableau 2. Antipsychotiques 1^{ère} génération (Jacques et Sébastien, 2019).

Type	Action	Principe actif (DCI)	Présentation	Métabolite	Demi-vie	Biodisponibilité
Phénothiazines	Polyvalente	Chlorpromazine Largactil®	Cp séc 25-100 mg Sol buv (en gouttes) 4 %	Soit actif (dérivés hydroxylés,déméthylés,anoxys des) Soit inactif (sulfoconjugués)	30 heures	faible
			Sol inj 5 mg/mL (inj IM ou perf IV)		30 heures	
	Antiproductive	Lévomépromazine Nozinan®	Cp séc 25-100 mg Sol buv (en gouttes) 4 %	Dérivés sulfoxydés et un dérivé déméthylé actif	15 à 80 heures	50%
			Sol inj 25 mg/mL (inj IM)		15 à 80 heures	
		Cyamémazine Tercian®	Cp séc 25-100 mg Sol buv (en gouttes) 4 %	Dérivé déméthylé et surtout sulfoxyde	10 heures	
			Sol inj 10 mg/mL (inj IM)		10 heures	
	Désinhibitrice	Pipothiazine Piportil®	Cp séc 10 mg	Inchangée	7 à 8 heures	
			Sol buv (en gouttes) 4 %			
		Piportil L4® 1	Sol inj 25 mg/mL (inj IM profonde)	Inchangée	7 à 10 jours	
			Fluphénazine Modecate® 1	Sol inj 25 mg/mL (inj IM profonde)	Métabolite actif	7 à 10 jours
Butyrophénones	Polyvalente	Halopéridol Haldol®	Cp 1-5 mg Sol buv (en gouttes) 0,2 %	Hydroxy halopéridol	12 à 38 heures	60 % (1 ^{er} passage hépatique) 90 % (IM)
			Sol inj 5 mg/mL (inj IM)		12 à 38 heures	
		Haldol Decanoas® 1	Sol inj 50 mg/mL (inj IM profonde)	Métabolites inactifs	20 jours	
	Antiproductive	Pipampérone Dipiperon®	Cp séc 40 mg Sol buv (en gouttes) 4 %	Métabolites inactifs	22 heures	
Dropéridol Droleptan® + G		Sol inj 2,5 mg/mL (inj IM)	Métabolites inactifs	5 heures		
Thioxanthènes	Bipolaire	Flupentixol Fuanxol®	Sol buv (en gouttes) 4 %	Peu actifs	24 heures	
			Sol inj 20-100 mg/mL (inj IM profonde)		7 à 10 jours	
	Antiproductive	Zuclopenthixol Clopixol	Cp 10-25 mg Sol buv (en gouttes) 2 %	Peu actifs	20 heures	
		Clopixol action semi-prolongée® 1 (usage hospitalier)	Sol inj 50 mg/mL (inj IM profonde)	Peu actifs	3 jours	
		Clopixol action prolongée® 1	Sol inj 200 mg/mL (inj IM profonde)	Peu actifs	19 jours	
Pimozide	Polyvalente	Pimozide Orap®	Cp séc 1-4 mg	Métabolites inactifs	53 heures	

Tableau 3. Antipsychotiques 2^{ème} génération (Jacques et Sébastien, 2019).

Type	Action	Principe actif (DCI)	Présentation	Métabolite	Demi-vie	Biodisponibilité
Benzamides	Bipolaire	Sulpiride Dogmatil® + G Synedil® Synedil Fort®	Cp séc 200 mg Gél 50 mg Sol buv (en gouttes) 0,5 %	Négligeable	7 heures	25-35 %
		Amisulpride Solian® + G	Cp séc 100-200-400 mg Sol buv (en gouttes) 10 % Sol inj 50 mg/mL (inj IM)	Négligeable	10 à 12 heures	43-48 % modifiée par l'alimentation
	Antiproductive	Tiapride Tiapridal® + G	Cp séc 100 mg Sol buv (en gouttes) 15 % Sol inj 50 mg/mL (inj IM ou IV)	Négligeable	3 heures	75 % modifiée par l'alimentation
Benzisoxazoles	Polyvalente	Rispéridone Risperdal® + G Risperdaloro®	Cp séc 1-2-4 mg Sol buv 0,1 % Cp orodispersible 0,5-1-2-3-4 mg	La palipéridone ou 9-hydroxy-rispéridone (actif)	24 heures	70%
		Risperdal-Consta LP® a	Sol inj 12,5-25 mg/mL (inj IM profonde)		14 jours	
		Palipéridone Xeplion® a	Susp inj 25-50-75-100-150 mg (inj IM profonde)		25 à 49 jours	IM est de 100 %
Dibenzodiazépines	Polyvalente	Olanzapine Zyprexa®, Zalasta®, Zyprexa Vetolab® + G Zypadhera® a	Cp 5-7,5-10 mg / CP orodispersible 5-10-15-20 mg / Poudre pour sol inj 10 mg Sol inj 150 mg/mL (inj IM profonde)	O-N- glucuronide (inactif).	30 à 35 heures 30 jours	
		Clozapine Leponex® + G	Cp séc 25-100 mg	Norclozapine	6 à 26 heures	55 %.
		Quétiapine Xeroquel LP®	Cp LP 50-300-400 mg	Norquétiapine (métabolite actif)	7 heures	
Autres antipsychotiques de seconde génération	Polyvalente	Aripiprazole Abilify®	Cp 5-10-15 mg Cp orodispersible 10-15 mg / Sol inj 7,5 mg/mL (inj IM)	Déhydro-aripiprazole (actif)	75 heures	bonne biodisponibilité
		Loxapine Loxapac®	Cp 25-50-100 mg Sol buv 2,5 % /Sol inj 25 mg/mL (inj IM)	Métabolites possédant des propriétés antidépressives	8 à 12 heures	bonne biodisponibilité
		Asénapine Sycrest®	Cp orodispersible 5-10 mg		24 heures	

2.3.2.1.2 Mécanisme d'action

Les neuroleptiques ont essentiellement un effet sur le système dopaminergique (**Bellet, 2020**). Ce dernier a pour mission de réguler le système des émotions, il contrôle la motivation ainsi que l'organisation des comportements adaptatifs (**Franck et Thibaut, 2006**).

- Antipsychotiques de 1ère génération : blocage des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau de la voie mésolimbique : effets thérapeutiques communs à tous les neuroleptiques (**Franck et Thibaut, 2006**).
- Antipsychotiques de 2ème génération : blocage des récepteurs dopaminergiques D2 et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}, cette dernière action permet d'améliorer la tolérance et de limiter les effets indésirables présents chez les neuroleptiques de 1ère génération (**66**).

2.3.2.1.3. Biotransformation

Le métabolisme des NL varie quantitativement et qualitativement selon l'espèce, l'individu, l'âge et le contexte de l'administration (association thérapeutique ; pathologies intercurrentes...)

Les NL sont des molécules basiques, liposolubles, ne pouvant donc être éliminées telles quelles dans les urines. Leur métabolisme livre des produits hydrosolubles non liés aux protéines plasmatiques, pouvant être éliminés rapidement par le rein.

La plupart des NL subissent une dégradation hépatique par le CYP450 avec effet de 1^{er} passage important pour les substances administrées per os notamment. Néanmoins certaines réactions enzymatiques extra hépatiques (paroi intestinale) expliquent la faible biodisponibilité de certains produits (**Batt, 1999**).

2.3.2.2. Anxiolytiques ou tranquillisants

Ce sont des médicaments destinés à soulager l'anxiété, fréquente dans les pathologies psychiatriques. Ce sont des médicaments purement symptomatiques, rapidement efficaces pour atténuer l'anxiété, sans en guérir la cause. Les médicaments à base de benzodiazépine (généralement appelés simplement « benzodiazépines ») constituent le plus grand groupe de tranquillisants et de somnifères. Ils agissent sur le système GABA dont ils renforcent

l'action, ce qui a pour effet d'atténuer plusieurs fonctions cérébrales (**Yamashita et al., 2003**).

Leur prescription doit être limitée à 12 semaines et réévaluée pour éviter une dépendance psychologique et/ou pharmacologique. L'arrêt du traitement doit toujours se faire par diminution progressive de la dose afin d'éviter la réapparition d'anxiété. Toutefois leurs effets indésirables doivent être observés et évalués : somnolence en début de traitement, hypotonie musculaire et perte de réflexes nécessitant la prudence en cas d'utilisation de machines, perte de mémoire, risque d'accoutumance nécessitant une augmentation des doses pour obtenir la même efficacité, risque de dépendance au long cours, et parfois réactions paradoxales (en particulier : nervosité, excitation) (**Pelissolo, 2005**).

2.3.2.2.1. Classifications

→ Classification chimique : on distingue les benzodiazépines (BZD) et les carbamates.

→ Classification thérapeutique : on distingue les tranquillisants sédatifs (comme la plupart des benzodiazépines et le méprobamate) et les tranquillisants moins sédatifs.

* Exemples de benzodiazépines : diazépam (Valium), clonazépam (Rivotril), lorazépam (Témesta), clorazéate dipotassique (Tranxène), nitrazépam (Mogadon)...

→ Il n'existe pas de classification selon le mode d'action biochimique (**Pelissolo, 2005**).

2.3.2.2.2. Mode d'action

Ces médicaments accompagnent très souvent le traitement neuroleptique et antidépresseur. A côté des benzodiazépines, il existe un certain nombre d'autres médicaments qui sont le plus souvent utilisés pour soigner les troubles du sommeil et dont le risque d'engendrer une dépendance est, à ce qu'il paraît, plus faible que celui des benzodiazépines (**Sneyd et al., 2021**).

2.3.2.2.3. Propriétés des benzodiazépines

- Action anxiolytique ;
- Action hypnotique et sédatif ;
- Action anticonvulsivante ;
- Action myorelaxante (**Balon et al., 2020**).

2.3.2.2.4. Biotransformation

Les métabolites des dibenzodiazépines ont une incidence thérapeutique faible. Les benzisoxazoles sont éliminées par voie urinaire, certains métabolites étant actifs. Le métabolite de la rispéridone est la 9-OH-rispéridone qui possède des propriétés pharmacologiques proches de celles de la rispéridone, c'est la raison pour laquelle un polymorphisme enzymatique concernant le métabolisme enzymatique hépatique de la rispéridone a peu de conséquences cliniques. Les métabolites du sertindole sont inactifs (**Batt, 1999**).

2.3.2.3. Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des médicaments psychotropes, principalement utilisés, depuis les années 1960, dans le traitement de la dépression. Ils sont indiqués pour traiter les troubles dépressifs caractérisés, c'est-à-dire qui ont atteint un certain degré de sévérité et de durée (**Harmeret al., 2017**). Ils sont aussi utilisés dans le traitement de troubles anxieux, de douleurs chroniques, et de phases dépressives dans les troubles bipolaires. Et agissent aussi sur des neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine, noradrénaline principalement) (**Harmeret al., 2017**).

Le critère principal d'activité des médicaments antidépresseurs consiste en leur capacité à normaliser l'humeur dépressive (**Voicanet al., 2014**).

2.3.2.3.1. Classification

➤ Classification chimique

Les tricycliques et les IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase) :

- **Les ATD tricycliques ou imipraminiques** : ont en commun un noyau tricyclique :

- Dihydrodibenzoazépines : Imipramine (Tofranil), Clomipramine (Anafranil)
- Dibenzodiazépines.
- Dibenzocycloheptadiènes : Amitriptyline (Laroxyl).
- Il existe également d'autres familles de tricycliques.

- **Les IMAO** : répondent à des formules chimiques diverses, on distingue :

- Les composés à fonction hydrazine.
- Les composés non hydraziniques.

- Les ATD quadricycliques : Miansérine (Athymil), Maprotiline (Ludiomil)...

Notons que les IMAO ne sont pas disponibles en Algérie (**Pelissolo, 2005**).

➤ **Classification thérapeutique**

Il existe des ATD sédatifs utilisés dans les cas de dépression à forte composante anxieuse (comme la dépression agitée et la dépression anxieuse). Il existe également des ATD psychotoniques indiqués dans les dépressions à forte composante d'inhibition (comme la dépression stuporeuse).

Exemples :

- ATD psychotoniques : les IMAO...
- ATD sédatifs : la Miansérine...
- Les ATD intermédiaires : Clomipramine...

Pour certains auteurs, la Clomipramine (Anafranil) serait une molécule psychotonique (**Pelissolo, 2005**).

➤ **Classification selon le mode d'action**

Les ATD augmentent le taux intra synaptique des monoamines (sérotonine, catécholamines) par mécanismes divers. Il existe des amines tertiaires qui agissent sur la sérotonine (Clomipramine) et des amines secondaires qui inhibent le recaptage de la noradrénaline (Maprotiline) (**Pelissolo, 2005**).

2.3.2.3.2 Mécanisme d'action

Leur efficacité n'est pas immédiate, l'amélioration des symptômes s'observe souvent après 3 semaines de traitement minimum (**Feighner, 1999**). Beaucoup d'antidépresseurs agissent en empêchant cette recapture, raison pour laquelle ils sont appelés inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) ou de noradrénaline (ISRN) ou encore de sérotonine et noradrénaline (ISRNS). Parfois sont encore utilisés des antidépresseurs plus anciens d'autres classes : notamment les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou les antidépresseurs tricycliques (ATC) (**Feighner, 1999**).

Ils agissent aussi la plupart du temps sur les neurotransmetteurs noradrénaline et sérotonine, en retardant leur élimination (IMAO) ou en inhibant leur recapture (ATC). Les IMAO bloquent les enzymes de dégradation des neurotransmetteurs (**Bellet, 2020**).

La vortioxétine est la molécule la plus récente, elle exerce une modulation directe de l'activité des récepteurs sérotoninergiques et une inhibition du transporteur de la sérotonine (Bellet, 2020). Elle possède une activité multimodale avec une action principale au niveau de la sérotonine mais aussi au niveau de la dopamine, l'histamine, le GABA et l'acétylcholine (Bellet, 2020).

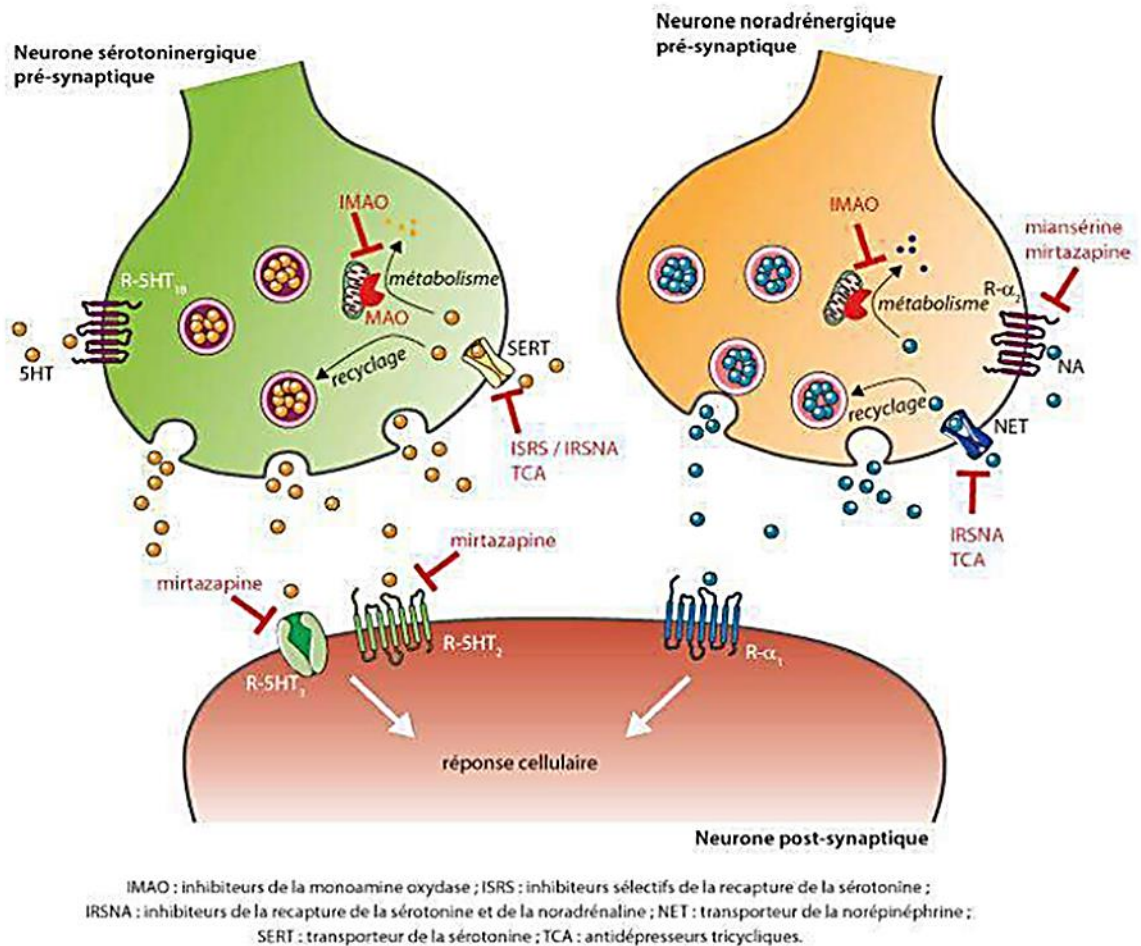


Figure 7 : Mécanisme d'action des antidépresseurs (Bellet, 2020).

2.3.2.4. Antiépileptiques

Appelés aussi thymorégulateurs ou normothymiques, ces médicaments sont apparus dans les années 60. La plupart des antiépileptiques classiques entraînent une augmentation du taux des enzymes hépatiques sont des médicaments habituellement utilisés pour prévenir les crises d'épilepsie, et dont certains se sont aussi avérés efficaces pour les troubles bipolaires (Kaplan et Sadock, 1998).

On considère habituellement que le traitement doit être arrêté si le taux est $>$ à 3 fois la valeur normale. Cependant, le dosage systématique des enzymes hépatiques ne paraît pas utile dans la mesure où il ne peut prédire une atteinte sévère ultérieure. Il existe une augmentation des gamma GT chez 90 % des patients sous phénytoïne, une augmentation modérée des enzymes hépatiques chez 5 à 15 % des patients sous carbamazépine, et chez 45 % des patients sous valproate (**Wyllie et Wyllie, 1991**). Dans tous les cas, ces anomalies n'ont pas été prédictives d'effets secondaires sévères et reflètent le plus souvent les propriétés d'induction enzymatique des médicaments (**Camfield, 1986**).

Peu à peu, ils se sont avérés efficaces dans le traitement des troubles bipolaires (traitement des épisodes aigus et dans la prévention). Plusieurs produits sont utilisés : le valproate (Dépakote) et la lamotrigine (Lamictal), mais aussi la carbamazépine (Tégretol) et d'autres produits notamment certains antipsychotiques. Leur mécanisme commun passerait par le GABA, un neuromédiateur à effet inhibiteur.

2.3.2.5. Antiparkinsoniens

Les antiparkinsoniens ou bien les correcteurs, On appelle « correcteurs » des médicaments qui sont utilisés pour corriger certains effets indésirables induits principalement par la prise de neuroleptiques et d'antidépresseurs. Les effets neurologiques (raideur des membres, tremblements, mouvements anormaux des yeux ou de la bouche) sont corrigés par des antiparkinsoniens (**Cole P, 2018**)

➤ **Classification**

- L-Dopa : Modopar, Sinemet.
- Agonistes dopaminergiques : Mantadix, Trivastal, DoperGINE.
- Anticholinergiques : Artane, Lepticur, Akineton, Parkinane (**Villeneuve, 1970**).

➤ **Mode d'action**

Le traitement de la maladie de parkinson est symptomatique, il n'arrête pas l'évolution de la maladie et doit donc être adapté au cours du temps.

Il existe une carence en dopamine. Il est possible de pallier le déficit dopaminergique par la mise en jeu de deux stratégies :

- La stimulation des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques par administration d'un précurseur de la dopamine ou par des agonistes spécifiques ;

- L'augmentation de la production de dopamine par les neurones demeurés fonctionnels. Les antiparkinsoniens assurent également le traitement du syndrome parkinsonien dû aux neuroleptiques (**Kaplan et Sadock, 1998**).

2.4. La durée des traitements psychotropes

Les psychoses schizophréniques ou les troubles bipolaires nécessitent des traitements de longue durée qui permettent, en général, de prévenir les rechutes.

Toutefois une réévaluation du traitement doit être réalisée régulièrement par l'estimation du bénéfice et des effets indésirables. Après 12 mois de traitement efficace, on peut souvent envisager un traitement d'entretien pour faciliter le degré d'acceptation du patient.

Le médecin doit avoir le souci de rechercher la dose minimale efficace qui, dans chaque cas sera celle capable de bien stabiliser la maladie, tout en assurant le moins d'effets indésirables (**Richard et Senon, 2002**).

2.5. Psychotropes et syndrome métabolique

2.5.1. Effets des psychotropes sur le gain pondérable

Le gain de poids s'explique par l'augmentation de l'appétit lors de traitement par certains antipsychotiques atypiques (**Correll et al., 2011**). L'augmentation de l'appétit serait en lien avec l'affinité de certains antipsychotiques pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2C} anorexigènes. L'antagonisme de la clozapine ou de l'olanzapine aux récepteurs 5HT_{2C} semble jouer un effet semblable aux souris « knock out » 5HT_{2C}, c'est à dire chez lesquelles le gène a été inactivé en créant une forte appétence et une prise de poids (**Correll et al., 2011**). Cependant, cet effet serait minime comparé au blocage des récepteurs histaminergiques H₁ par la clozapine et l'olanzapine (**Flamand, 2014**). Le blocage combiné des récepteurs H₁ et des récepteurs 5HT_{2C} serait fortement associé à la prise de poids et expliquerait pourquoi l'olanzapine et la clozapine qui se lient aux deux types de récepteurs induisent un gain de poids supérieur à celui induit par les antipsychotiques typiques tels que la chlorpromazine qui possède une forte affinité pour les récepteurs H₁ mais peu d'affinité pour les récepteurs 5HT_{2C} (**Boyda et al., 2010 ; Reynolds et Kirk, 2010**). Par ailleurs, l'affinité des antipsychotiques pour les récepteurs

adrénergiques alphas permettrait de prédire l'importance du gain de poids (**Reynolds et Kirk, 2010**).

2.5.2. Effets des psychotropes sur le métabolisme glucidique

On relève également la survenue sous antipsychotiques atypiques de troubles de l'homéostasie glucidique (**Sheehan et al., 2008**). Les mécanismes suspectés expliquant cette dysrégulation glucidique seraient (**Sheehan et al., 2008 ; Al-Zoairy R et al., 2013**).

- Une action antagoniste sérotoninergique 5HT_{2c} entraînant une insulino-résistance ;
- Une action sur les récepteurs muscariniques M₃ des îlots β de Langerhans pancréatique entraînant une modification des sécrétions d'insuline ;
- Une action sur les récepteurs histaminiques H₁ ;
- Une conséquence de la prise de poids.

2.5.3. Effets des psychotropes sur le métabolisme lipidique

Les altérations du bilan lipidique sous antipsychotiques paraissent liées au surpoids et à l'insulino-résistance qui en résulte et surtout à un antagonisme des PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) (**Sheehan et al., 1982**). Il s'agit de facteurs de transcription permettant la prolifération des peroxysomes. Ces derniers sont impliqués dans le métabolisme des lipides et assurent la β -oxydation des acides (**Sheehan et al., 1982**). Par ailleurs l'insulino-résistance induite par les antipsychotiques atypiques s'accompagne aussi d'une diminution de la lipogenèse normalement observée en situation d'hyperglycémie, d'une levée de l'inhibition de la lipolyse dans le tissu adipeux, et d'une réduction du transfert des acides gras libres des lipoprotéines circulantes vers le tissu adipeux (**Pillinger et al., 2020**). Les conséquences sont une augmentation des acides gras libres avec une augmentation des VLDL riches en triglycérides, une diminution de la concentration en HDL-cholestérol et une augmentation de celle en LDL cholestérol ainsi que l'accumulation de graisse dans des localisations ectopiques (coeur, muscle, foie) (**Pillinger et al., 2020**). De plus la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinisme contribuent à l'élévation de la tension artérielle ainsi qu'à l'obésité abdominale grasse (**Al-Zoairy et al., 2013**). Les troubles lipidiques principalement observés sont une augmentation du LDL-c et une baisse du HDL-c (**Al-Zoairy et al., 2013**). On note de manière plus marquée cette hypercholestérolémie associée à une hypertriglycéridémie sous olanzapine et clozapine (**Fleischhaker et al., 1996**).

2.5.4. Effets des psychotropes sur la pression artérielle

Concernant les effets secondaires cardiovasculaires des neuroleptiques atypiques, les mécanismes pharmacologiques principaux mis en jeu sont les mêmes qu'avec les neuroleptiques classiques à savoir (**Gonsai et al., 2018**) :

- Un antagonisme α -1-adrénergique responsable de manifestation à type d'hypotension orthostatique
- Un blocage des canaux potassiques entraînant un risque de torsade de pointe par allongement de l'espace QT (**Limosin, 2006**). Ces effets sont communs aux diverses générations d'antipsychotiques et la littérature ne retrouve pas de lien direct entre l'utilisation des antipsychotiques atypiques et la survenue d'une hypertension artérielle (**De Hert et al., 2010**). On peut néanmoins citer les réactions auto-immunes et les troubles de l'immunomodulation dans le cas particulier de la clozapine ; ceux-ci s'avèrent être responsables de la survenue de myocardites (et également de pancréatites ou d'agranulocytose) (**Fleischhaker et al., 2007**). L'excès de poids et une anomalie dans la fonction rénale induite par le syndrome métabolique vont conduire à une hypertension artérielle chez le patient obèse (**Sheehan et al., 2008**). L'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie induites par la résistance à l'insuline agissent sur le système rénine-angiotensine en augmentant l'expression de l'angiotensinogène, l'angiotensine II et du récepteur de l'angiotensine I (**Sheehan et al., 2008**). Les reins vont augmenter la réabsorption du sodium et le cœur va augmenter le débit cardiaque, le tout associé à une vasoconstriction artérielle va conduire à une hypertension artérielle (**Sheehan et al., 2008 ; Vykoukal et Davies. 2011**).

Chapitre III.
Patients et Méthodes

3. Patients et méthodes

3.1. Objectif

Notre étude analytique et descriptive a pour objectif de déterminer l'effet de quelques médicaments psychotropes sur le taux des transaminases hépatiques (ASAT / ALAT) chez les patients suivis au niveau du service l'établissement hospitalier spécialisé(EHS) en psychiatrie.

3.2. Description de l'étude

3.2.1. Type et période d'étude

Nous avons mené une étude analytique descriptive. Elle a porté sur des patients, souffrant de troubles psychiatriques, hospitalisés ou suivi en ambulatoire. Cette étude a duré de 2 mois.

3.2.2. Echantillonnage

L'étude a porté sur 50 sujets (09femmes et 41hommes) souffrant de troubles mentaux admis dans L'EHS en psychiatrie de la willaya de Mostaganem.

3.3. Population de l'étude

3.3.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus les personnes qui sont sous traitement par psychotropes pendant 5ans (2018-2022), et qui ont été hospitalisés à l'EHS de Mostaganem.

Les critères de sélection des malades sont :

- Durée de traitement de 5 ans ;
- Des patients avec des analyses hépatiques(ASAT/ ALAT) déterminées au moins une fois chaque année dans les 5 ans ;
- Des patients sous traitement par psychotropes uniquement.

3.3.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude, les patients ayant des maladies chroniques avec des traitements à vie, ainsi que ceux n'ayant pas fait d'analyses ASAT et ALAT au moins une fois par année.

3.3.3. Recueil des données

L'étude a été faite après la consultation des bilans biochimiques archivés des patients sous traitement par psychotropes au niveau de l'EHS – Mostaganem.

Le recueil des données nous a permis de collecter les informations suivantes :

- ✓ Informations générales : âge, sexe, maladie, année de rentrée au service, situation familiale et différents médicaments pris.
- ✓ Bilans biochimiques : ASAT et ALAT.

3.4. Bilan biochimique

L'analyse biochimique effectuée au cours de cette étude comporte le dosage des bilans hépatiques {ASAT et ALAT}.

3.5. Méthodes

Les échantillons de sang prélevés dans les tubes sans anticoagulant (tube sec) ont été centrifugés à 3000 tours/mn pendant 15mn. Les sérums recueillis ont servi au dosage des transaminases ASAT et ALAT. Le dosage a été réalisé par l'automate de Biochimie selon la méthode enzymatique colorimétrique (voir la fiche technique du Kit DIAGNOPHARM).

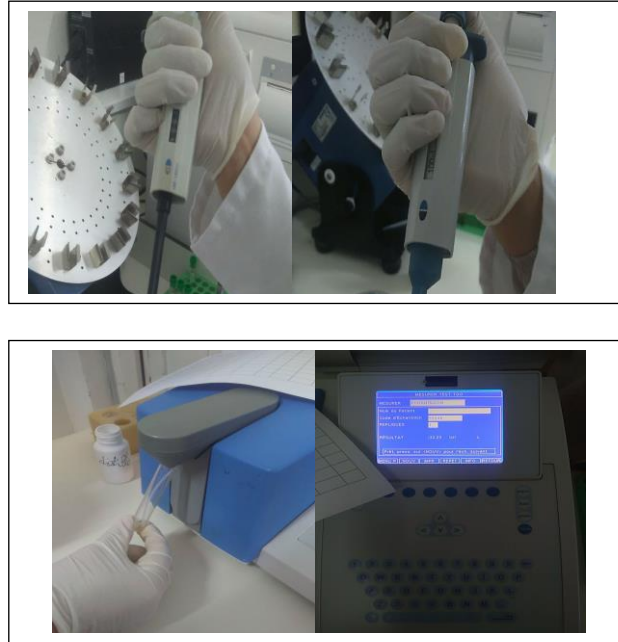


Photos 1 et 2. Automate de Biochimie (Microlab 300).

3.5.1. Dosage du taux de l'ALAT

- Principe

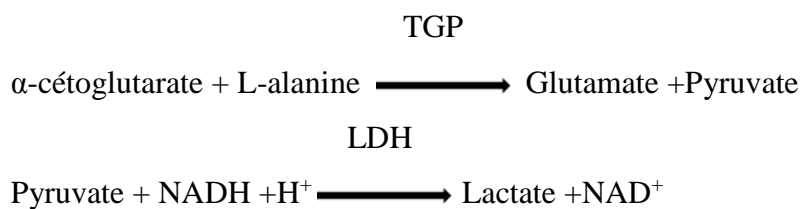
La détermination cinétique de l'activité Alanine aminotransférase (voir photo 3, 4, 5 et 6)



Photos 3, 4, 5 et 6. Manipulations au laboratoire.

L'alanine aminotransférase (ALAT) initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé d'alanine vers l' α -cétoglutarate avec formation de glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de la lactate déshydrogénase (LDH) et NADH. La concentration en NADH est proportionnelle à l'activité de l'alanine transférase dans l'échantillon (annexe 1).

La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif. Le schéma est le suivant :



➤ **Calculs**

Le taux d'ALAT est calculé selon la formule ci-dessous :

$$\Delta \text{ DO/min} \times 1745 = \text{U/L} \quad (\lambda = 340 \text{ nm et } T^\circ = 37^\circ \text{ C})$$

➤ Valeurs de référence

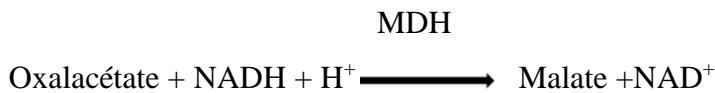
Température	25°C	30°C	37°C
Femmes	≤ 16 u /l	≤ 22 u/l	≤ 31 u/l
Hommes	≤ 22 u/l	≤ 29 u/l	≤ 40 u/l

3.5.2. Dosage du taux de l'ASAT

➤ Principe

Détermination cinétique de l'activité aspartate aminotransférase.

La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif. Le schéma réactionnel est le suivant :



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité aspartate amino transférase dans l'échantillon (annexe 2).

MDH : Malate Déshydrogénase.

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

➤ Calculs

$$\Delta \text{DO}/\text{min} \times 1745 = \text{U/L} \quad (\lambda=340 \text{ nm et } T^{\circ}= 37^{\circ}) \text{ C}$$

➤ Valeurs de référence

Température	25°C	30°C	37°C
Femmes	≤ 15U/L	≤ 21U/L	≤ 31 U/L
Hommes	≤ 18U/L	≤ 25U/L	≤ 37U/L

3.6. Analyse statistique

Le traitement statistique des données collectées est effectué avec le logiciel TANAGRA 1.4.41 et la sélection des variables avec la méthode STEPDISC. Les représentations graphiques sont représentées sous forme d'histogrammes à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2010. Les résultats sont exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne ± écart-type pour les variables quantitatives.

Chapitre IV.
Résultats et discussion

4. Résultats et discussion

4.1 Caractéristiques sociodémographiques

Tableau 4. Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

Caractéristiques	Effectifs	Fréquence (%)
Sexe		
Homme	<u>41</u>	82%
Femme	9	18%
Age		
[24-35[<u>18</u>	36%
[35-46[<u>12</u>	24%
[46-57[<u>17</u>	34%
[57-68[3	6%
Situation familiale		
Célibataire	<u>33</u>	66%
Marié (e)	8	16%
Divorcé(e)	9	18%
Troubles diagnostiqués		
Toxicomanie	<u>45</u>	90%
Schizophrénie	2	4%
Retard mental	2	4%
Dépression	3	6%

Au total, 50 patients âgés de 24 à 62ans ont été inclus dans l'étude avec une prédominance masculine (82% hommes) qui sont tous toxicomanes (86%). Les croyances négatives liées au recours à la psychothérapie dans la société arabe expliquent cet état final des faits (**Elsherbiny, 2018**). En effet, les patients souffrant de schizophrénie, de retard mental et de dépression ne représentent que 14% de la totalité. Majoritairement, notre population est composée de sujets âgés de 24 à 56 ans (94%). L'enquête mondiale sur la santé mentale a révélé qu'être marié (e) de manière stable était associé à moins de risques de troubles mentaux par rapport au fait d'être célibataire (**Seedat et al. 2009 ; Vaubourdolle et Porquet, 2013**). Nos résultats montrent que les célibataires sont majoritairement représentés (66%).

4.1 Consommation des psychotropes

La figure ci-dessous représente la consommation des différentes classes de psychotropes. Les neuroleptiques sont les plus utilisés (50 patients) suivis des antiépileptiques (40 patients).

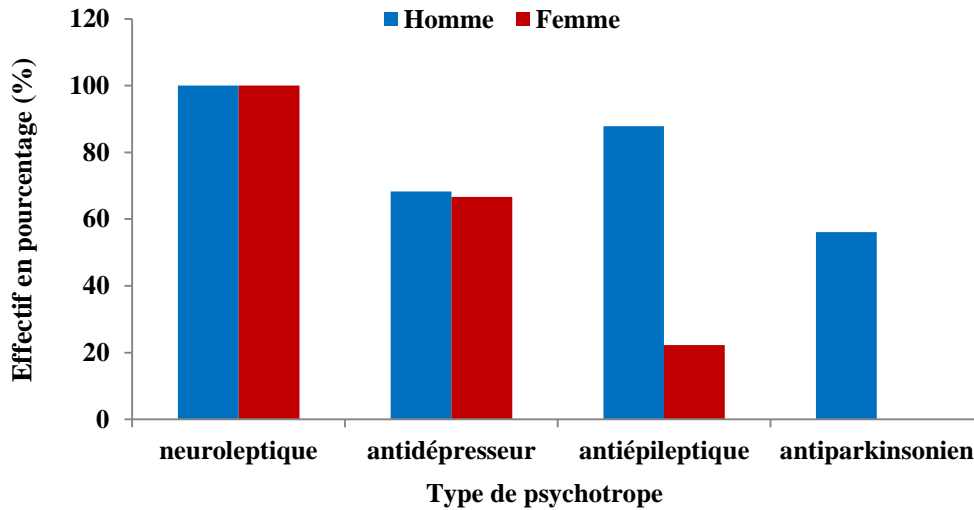


Figure 8 : Consommation des psychotropes.

4.1.1 Neuroleptiques

Les neuroleptiques les plus consommés chez les deux sexes sont nozinan 25mg et haldol 2% (89 et 80%). Tranxène 10mg est particulièrement prescrit chez les femmes (77.77%) contre 21.95% chez les hommes (figure 2).

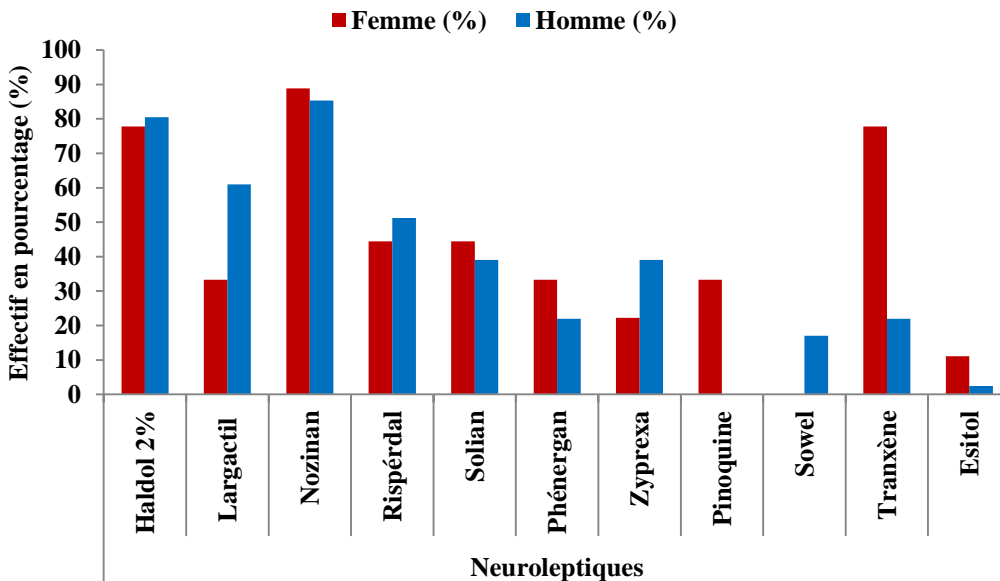


Figure 9: Consommation des neuroleptiques.

4.1.2 Autres médicaments

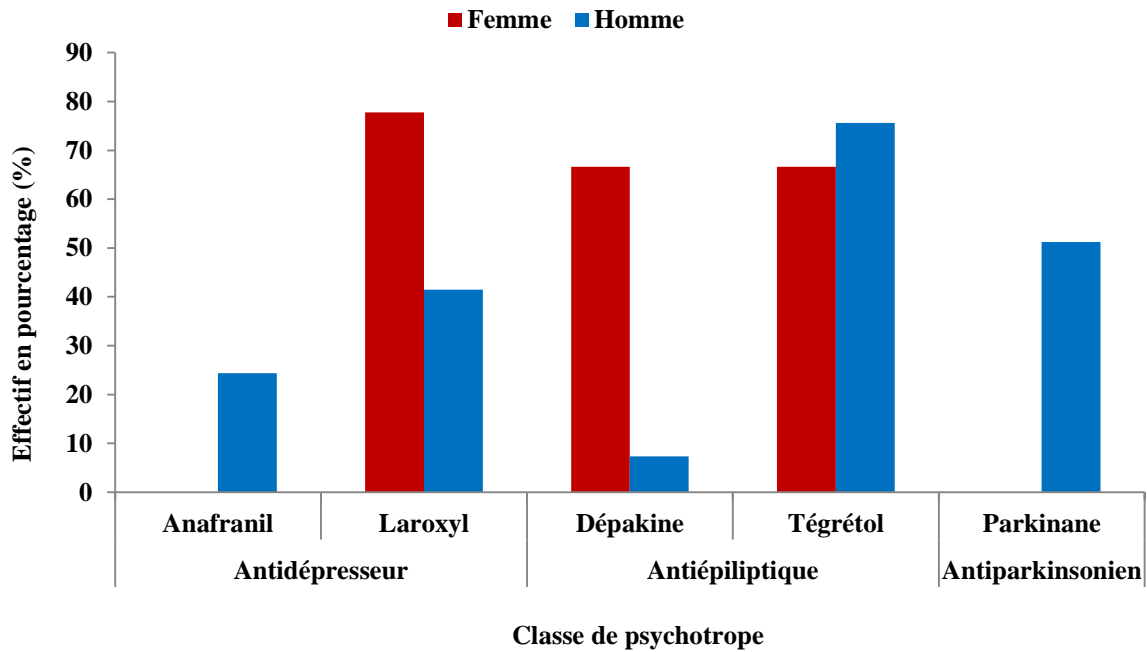


Figure 10: Consommation des antidépresseurs, antiépileptiques et antiparkinsoniens.

La figure ci-dessus montre que laroxyl est l'antidépresseur le plus prescrit chez les femmes (77,77%), suivi de l'anafranil chez les hommes (24,39%). Pour les antiépileptiques, tégrétol est usuellement donné aux deux sexes (70% en moyenne) alors que dépakine est particulièrement pris par les femmes (66,66%), et l'antiparkinsonien parkinane par les hommes seulement.

4.1.3 Impact du traitement sur la fonction hépatique (le taux des transaminases)

4.1.4 Répartition selon sexe

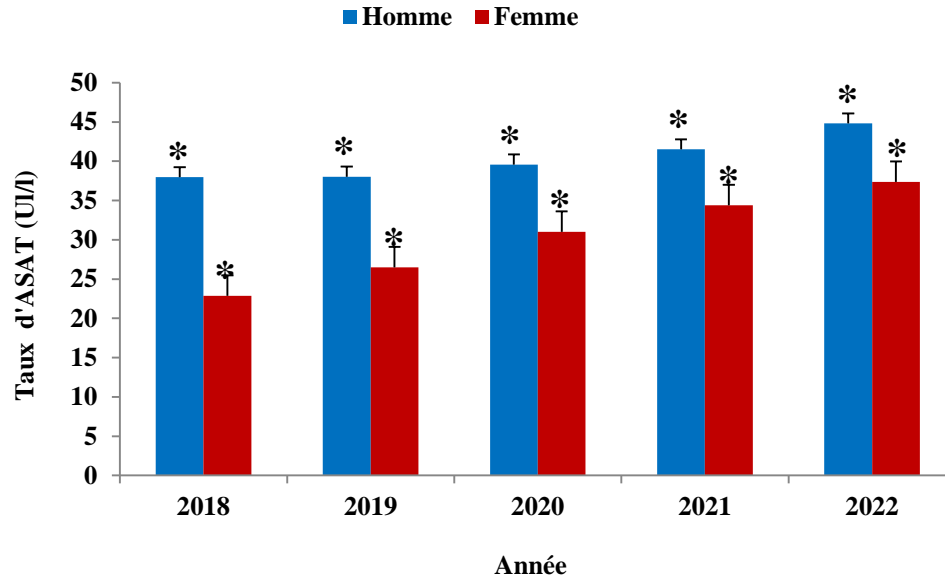


Figure 11 : Variation du taux sérique d'ASAT en fonction du sexe de 2018 à 2022.

L'évolution des taux sériques d'ASAT en fonction du sexe et ce durant la période allant de 2018 à 2022 est illustrée par la figure 4. On observe que les teneurs plasmatiques d'ASAT augmentant significativement par rapport au sexe ($p = 0.02$) avec des valeurs moyennes maximales atteignant 44.8 ± 2.78 UI/l en 2022 chez les hommes (pourcentage moyen d'augmentation 15.26%) et 37.35 ± 4.08 UI/l chez les femmes (38.79%). Sachant que pour une personne saine, le taux d'ASAT est de 37 UI/l chez l'homme et de 31 UI/l chez la femme.

Les hommes ayant des taux élevés représentent (34.14%) du nombre total des patients en 2018 et (65.85%) en 2022, et les femmes ayant des taux élevés sont de (11.11%) en 2018 et (66.67%) en 2022.

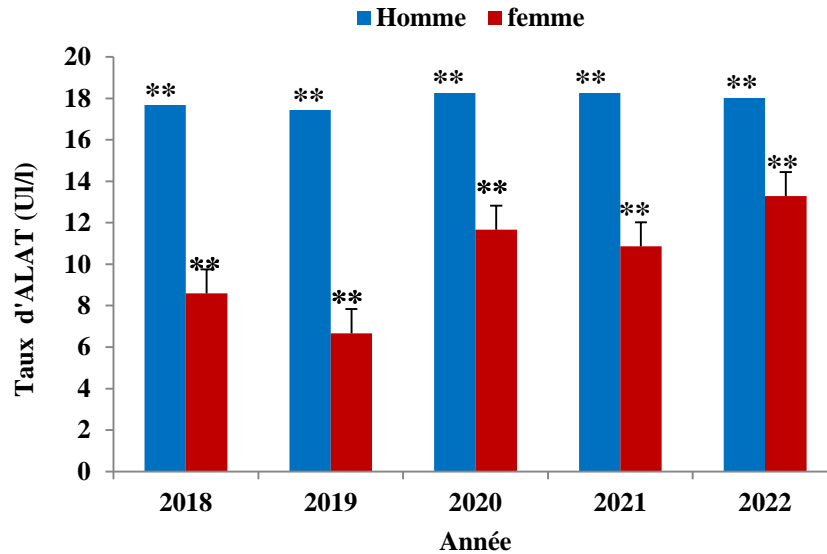


Figure 12: Variation du taux sérique d'ALAT en fonction du sexe de 2018 à 2022.

L'activité enzymatique de l'ALAT est aussi surveillée au fil du temps [2018-2022] chez les patients étudiés (figure 5). Les teneurs plasmatiques augmentent très significativement par rapport au sexe ($p=0.009$). La teneur sérique moyenne d'ALAT chez les hommes (18.05 ± 4.08 UI/l) est supérieure à celle des femmes (13.28 ± 4.08 UI/l). Sachant qu'en état physiologique normal, le taux d'ALAT chez l'homme est de 40 UI/l contre 31UI/l chez la femme. Le pourcentage moyen d'augmentation est de 0.2% chez les hommes et de 35.77% chez les femmes. La part des patients hommes ayant des taux élevés d'ALAT est passé de (12.20%) en 2018 à (7.31%) en 2022. Contrairement aux femmes qui ne présentaient aucun taux élevé en 2018, elles sont passées à (11.11%) en 2022.

D'après **Georgeet al. (2018)**, les femmes sont les plus touchées par l'hépatotoxicité et les lésions hépatiques. Elles sont associées à une prévalence plus élevée de formation de métabolites réactifs et d'implication mitochondriale, et à un potentiel d'inhibition des transporteurs de la pompe d'exportation de sels biliaires (BSEP) plus élevé.

4.1.5 Répartition selon l'âge

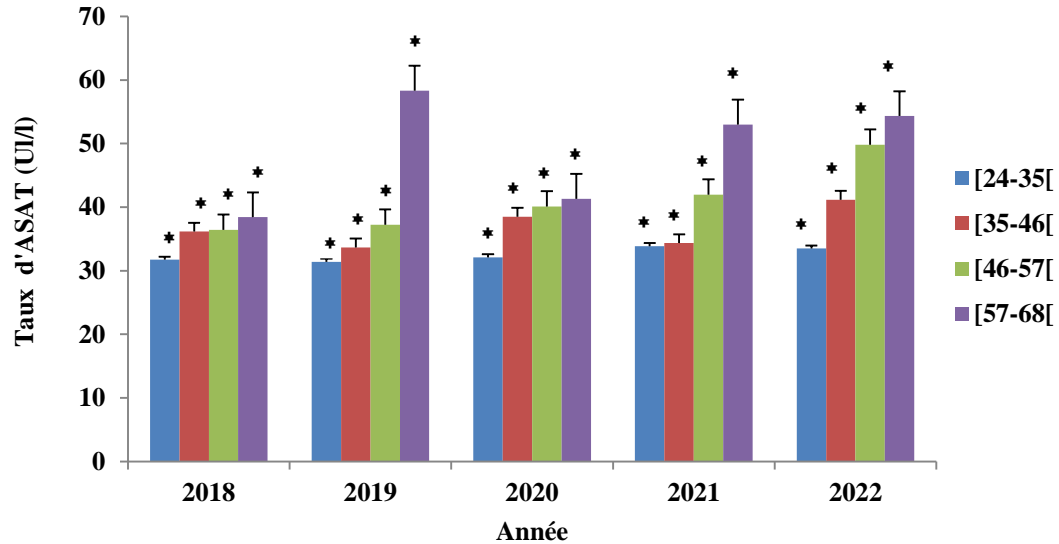


Figure 13: Variation du taux sérique d'ASAT en fonction de la classe d'âge de 2018 à 2022.

Une variation significative du taux sérique d'ASAT entre les classes d'âge durant la période de traitement étudiée est observée ($p=0.035$). Une augmentation remarquable de ce taux (29.26%) est notée chez les patients âgés de 57ans à 68 ans (38.43 ± 9.30 UI/l en 2018) et (54.33 ± 2.33 UI/l en 2022). La variation entre les classes d'âge apparait durant les 5 années, avec l'élévation des taux d'ASAT de (6.35%), (12.17%) et (26.84%) pour les classes d'âge [24-35[, [35-46[et [46-57[, respectivement. L'âge est parmi les facteurs de risques d'hépatotoxicité (**Sundaram et Björnsson, 2017**). Le vieillissement et la fragilité sont associés à une perte de réserves et à un état de vulnérabilité accru, il est donc probable que les personnes âgées fragiles courent un risque accru d'hépatotoxicité à cause des doses thérapeutiques de médicaments. Les modifications de la clairance des médicaments chez les personnes âgées affectent la formation et la clairance des métabolites toxiques et donc la sensibilité à la toxicité. Il est intéressant de noter qu'un déterminant de la variabilité de la sensibilité à l'hépatotoxicité semble être le stress inflammatoire. L'activation chronique subclinique du système immunitaire chez les personnes âgées est susceptible d'entraîner une

diminution de la réponse aux lésions. Cependant, cela est susceptible de varier d'un individu à l'autre (Sarah et Mitchell, 2010).

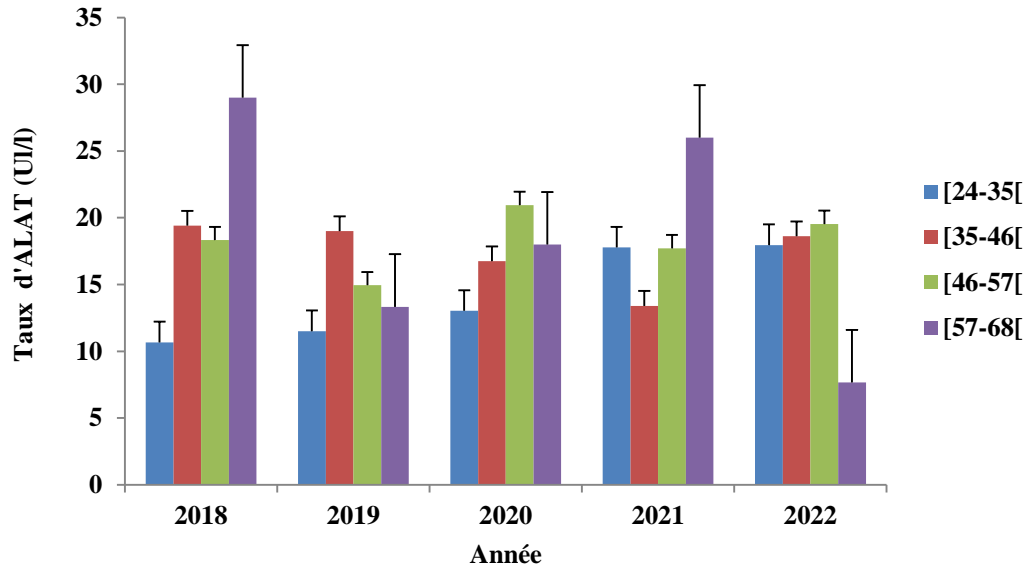


Figure 14 : Variation du taux sériques d'ALAT en fonction de la classe d'âge de 2018 à 2022.

Malgré que la variation du taux d'ALAT soit non significative entre les classes d'âge et les années 2018 à 2022 ($p=0.54$), on remarque que pour :

- **La classe d'âge [24-35[**

5.55% des patients présentaient des taux élevés durant les 3 dernières années (2020-2022). Durant cette période, ces patients commençaient à prendre l'antiépileptique dépakine (valproate de sodium) 200mg ; ce dernier est principalement métabolisé au niveau hépatique. La configuration spatiale d'acide valproïque est proche de celle des acides gras avec lesquels il entre en compétition lors de son transport (Valproyl-carnitine), de son métabolisme intramitochondrial (β -oxydation) et de son élimination (lié à la carnitine). Sa métabolisation peut produire des dérivés hépato-toxiques (Bédry et Parrot, 2004).

- **La classe d'âge [35-46[**

16.67% des patients présentaient des taux élevés en 2018. Ces derniers prenaient les médicaments suivants : haldol 'haldopéridol' 2% (83%), nozinan 25mg 'levomépromazine' 25mg (75%), solian 'amisulpride' (25%), laroxyl 'amitriptyline' (50%), tégrétole 'carbamazépine' 400mg (50%). Ces médicaments sont principalement transformés en

métabolites réactifs toxiques par le cytochrome P450 et ses isoenzymes. Ces métabolites réactifs sont transformés par différents systèmes de protection en particulier la conjugaison au glutathion et les époxydes. Lorsque ces mécanismes sont insuffisants, les métabolites réactifs ciblent différentes macromolécules hépatiques et peuvent se lier de façon covalente sur certains constituants des hépatocytes et entraîner la mort cellulaire ou en déclenchant des réactions immunologiques (auto-immunisation) (**Vande Berg et Stärkel, 2019**).

En 2019, le pourcentage des patients ayant des taux élevés d'ALAT a diminué de moitié (8.33% vs 16.67% en 2018). Cette diminution est due à la réduction de la dose de tégréto 400mg à 200mg qui est moins toxique. Selon Bouchard (2014), une élévation peu courante des transaminases est liée à la prise du tégréto 200mg ; fait qui pourrait expliquer l'absence des cas à taux élevés d'ALAT en 2021.

En 2022, 8.33% des patients présentaient de taux élevés et 50% ont changé de traitement, avec la prescription du largactil (chlorpromazine 25mg) et du risperdal (rispéridone 2mg). En effet, les concentrations plasmatiques de rispéridone et de son métabolite actif, 9-hydroxyrispéridone sont plus élevées chez les patients âgés plus de 40 ans et cette augmentation linéaire peut alors conduire à une augmentation de l'incidence des effets indésirables chez les patients âgés (**Aichhorn et al., 2005**). Le mécanisme par lequel la chlorpromazine provoque des élévations des aminotransférases sériques n'est pas connu. La lésion hépatique cliniquement apparente due à la chlorpromazine est probablement due à une hypersensibilité, basée sur les caractéristiques cliniques d'une courte période de latence, de fièvre, d'éosinophilie et d'une récurrence rapide lors d'une réexposition. Elle est largement métabolisée par le foie via la sulfoxydation et l'oxydation, et certains cas d'élévation des aminotransférases sériques ainsi que des lésions hépatiques plus cliniquement apparentes peuvent être causées par la production d'un intermédiaire toxique suite à son métabolisme (**Larry et Ripault, 2013**).

- La classe d'âge [46-57[

5.88% des patients présentant des taux élevés en 2018, prenaient les médicaments suivants : halopéridol 2% (100%), levompromazine 25mg (80%), amisulpiride 200mg (25%) et amitriptyline 40mg (60%). 0,5 % à 3 % des patients traités par des antidépresseurs développent une élévation modérée et asymptomatique des amino-transférases (ASAT et

ALAT). Parmi les antidépresseurs ayant un risque d'hépatotoxicité, il y a lieu de citer l'amitriptyline (**Corruble, 2014**). 11.75% et 17.64% des patients présentaient des taux élevés en 2019 et 2020 respectivement alors qu'ils commençaient à consommer la carbamazépine 200 mg. En 2021 et 2022, une diminution jusqu'à 5.88% est notée, ceci peut être dû à l'arrêt de 23.52% des patients de la prise de la carbamazépine 200mg.

- La classe d'âge [57-68]

33.33% des patients présentant des taux élevés en 2018, prenaient les médicaments suivants : haloperidol 2% (100%), levomepromazine 25mg (100%), amisulperide 200mg (33.33%), amitriptyline 40mg (66.66%), risperidone 2 mg/ml (66.66%) et carbamazépine 400mg (100%). De l'année 2019 à 2022, personne n'a présenté un taux élevé d'ALAT.

En finalité, on remarque que la diminution de la dose prescrite des antiépileptiques et des antidépresseurs ne diminue que le taux d'ALAT par comparaison à l'ASAT qui ne cesse d'augmenter. Mais toute relation directe et unique ne peut être établie vu le non suivi rigoureux du traitement, l'addiction à des drogues toxiques et la variabilité de la durée de traitement des patients.

Conclusion

Conclusion

Les troubles mentaux constituent un problème de santé publique et sont en passe de devenir une des premières préoccupations sanitaires pour de nombreux pays notamment l'Algérie. L'utilisation des psychotropes constituent un arsenal thérapeutique nécessaire et bénéfique dans la prise en charge de ces troubles. L'hépatotoxicité médicamenteuse est un problème courant dans toute discipline médicale, dont le diagnostic est compliqué par l'absence de tests spécifiques. L'éviction du ou des médicaments en cause pose alors la question du rapport risque-bénéfice du traitement, particulièrement s'agissant des psychotropes, malgré une littérature peu fournie.

D'après cette étude, une élévation légère (moins de 2 à 3 fois la norme) des taux de transaminases est observée. 85% de notre population présentaient un rapport (ASAT/ALAT > 1) et (60%) > 2 laissant supposer une atteinte alcoolique aigue (**Bragança et Giostra, 2017**). Toutefois, il est proposé, dans le cas d'une élévation minimale des transaminases, surtout dans le cas d'une élévation isolée de l'ASAT, de chercher une cause extrahépatique voir d'arrêter une éventuelle consommation d'alcool et/ou de substances hépatotoxiques (certaines drogues et psychotropes) et d'effectuer un contrôle de ces valeurs. En effet, les antiépileptiques et les antidépresseurs en particulier (tégréto 400mg) et (laroxyl 40mg) influencent le taux d'ALAT, Il est préférable de ne pas prescrire surtout chez les femmes et les sujets plus de 47 ans. Les maladies du foie sont plus fréquentes chez patients hospitalisés en secteur psychiatrique en raison du cumul de plusieurs facteurs de risque au niveau hépatique : consommation chronique d'alcool, possible antécédent de toxicomanie avec risque viral, surpoids, syndrome métabolique et prise de médicaments hépatotoxiques (**Rosa, 2021**).

Perspectives

En complément à notre étude, il serait intéressant d'étendre cette expérience en :

- Renforcement du traitement non médicamenteux et l'adaptation du setting de suivi psychiatrique revêtent une importance primordiale ;
- Réalisant une étude qui aborde la question de la physiopathologie commune aux troubles psychiatriques afin de contribuer à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et au développement de nouvelles modalités thérapeutiques ;
- Menant des études approfondies pour rechercher les troubles psychiatriques qui prédisposent à des troubles métaboliques indépendamment de la prise des psychotropes ;
- Réalisant une étude approfondie sur les différents types de molécule prise afin de lister les molécules susceptibles d'induire des perturbations des transaminases.

Références

REFERENCES

Références bibliographiques

1. A. dos Santos Bragança, E. Giostra. Elévation des tests hépatiques - Service de médecine de premier recours – DMCPURU – HUG- 2017.
2. AFEF. Association Française pour l'Étude du Foie. <https://afef.asso.fr/le-foie/le-surveiller/les-examens-de-depistage>. (2021).
3. Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J, et al G. Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol*. 19(4): 395-401. 2005.
4. Al-Zoairy R, Röss C, Tschoner A, et al. The effects of psychotropic drugs on the regulation of glucose metabolism. *Current Diabetes Reviews* 2013 ; 9 : 362–370.
5. Andrade, R.-J. et al. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice : a challenge for gastroenterologists. *World J. Gastroenterol*. 13, 329–340 (2007).
6. Balon R, Starcevic V. Role of Benzodiazepines in Anxiety Disorders. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2020 ; 1191 : 367–388.
7. BATT, A.M. "Les biotransformations des médicaments et des toxiques.". 2. Reuil - Malmaison : Collection le Moniteur Internat, 1999. pp. 31-57. Vol. 1.
8. BECK F, LEGLEYE S, SPILKA S, BRIFFAUT X, GAUTIER A, et coll. Les niveaux d'usage des drogues en France en : exploitation des données du Baromètre santé 2005 relatives aux pratiques d'usage de substances psychoactives en population adulte. *OFDT, Tendances* 2006, n° 48 : 6p. 2005.
9. BECK F. Perception des risques et surveillance des comportements de santé : l'apport des Baromètres santé. In : *Surveillance épidémiologique*. ASTAGNEAU P, ANCELLE T (Eds). Lavoisier, Paris, 2011 : 296-302.
10. BELLET Elodie. Intoxications médicamenteuses aux psychotropes Enquête aux Urgences du CHU de Poitiers. 2020.
11. Benhamou J. *Traité d'hépatologie clinique*. Éditions Flammarion. Médecine-Sciences. 2002 :134-64.
12. Benhamou JP : Le foie cardiaque. *Rev Prat* 1970, 20, 5573-5585.
13. Benhamou J-P, Erlinger S. *Maladies du foie et des voies biliaires*. Paris : Flammarion médecine-sciences ; 2008. Xi+220 ; vii.
14. Bénichou C. *Guide pratique de pharmacovigilance : détecter et prévenir les effets indésirables des médicaments*. Paris : Pradel ; 1996. Xi+315.
15. BISCAY Marie L. *Pharmacien des Hôpitaux (Centre Hospitalier des Pyrénées, PAU), Présidente de l'association du Réseau PIC, 2ème édition, Les médicaments psychotropes, Psychiatrie et Santé mentale, Juin 2018, Paris »*

REFERENCES

- https://www.docvadis.fr/files/all/HyvuQgfGVvwdbcdF5TRSA/guide_d_utilisation_des_medicaments_psychotropes_les_medicaments_psychotropes_guide_d_information.pdf.
16. Bolton D. Mental disorder and human nature. *What Is Mental Disorder* 2008 ; 103–62.
 17. Bouchard B. 2014. Monographie de produit ‘TEGRETOL’. Novartis Pharma Canada inc. Dorval (Québec) H9S 1A9. 385.
 18. Bouchard B. 2014. Monographie de produit ‘TEGRETOL’. Novartis Pharma Canada inc. Dorval (Québec) H9S 1A9. 385.
 19. Boyda HN, Tse L, Procyslyn RM, et al. Preclinical models of antipsychotic drug induced metabolic side effects. *Trends in Pharmacological Sciences* 2010 ; 31 : 484–497.
 20. Bricks T. Development of a new microfluidic platform in order to study intestinal and hepatic first pass effect [thèse de doctorat]. [Compiègne] : Université technologique de Compiègne ; 2014.
 21. BRIEF POLICY Octobre 2018 Promotion de la Santé Mentale en Algérie : faire face aux nouveaux défis, développer des réponses adaptées https://www.sante.gov.dz/images/Prevention/MH_Policy_Brief.pdf.
 22. Buffet C PG. Hépatites médicamenteuses et toxiques. *Abregés hépatologie*. Masson 1994 :86-105.
 23. Camfield C, Camfield P, Smith E, Tibbies JA. Asymptomatic children with epilepsy: little benefit from screening for anticonvulsant-induced liver, blood, or renal damage. *Neurology*. 1986 ;36(6) :838-.
 24. Cole P. Chapitre 50. Médicaments psychotropes. In : *Psychiatrie de liaison*. Cachan : Lavoisier, pp. 542–568.
 25. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends in Molecular Medicine* 2011 ; 17 : 97–107.
 26. Corruble E. Hépatotoxicité des médicaments antidépresseurs : synthèse et perspectives. *Elsivier SAS France*. p 662 , 2014.
 27. Coumoul X. *Toxicologie*. Malakoff : Dunod; 2017. X+259.
 28. D. Castaing : Professeur des Universités, praticien hospitalier, L.-A. Veilhan : Praticien attaché Centre hépato-biliaire (CHB), hôpital Paul-Brousse, 12-14, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94804 Villejuif cedex, France. 2006.
 29. de Beaupaire R. Bases biochimiques et neurobiologiques de la psychiatrie. *EMC - Psychiatrie* 2005 ; 2 : 4–39.

REFERENCES

30. De Hert M, Dekker JM, Wood D, et al. WITHDRAWN : Maladie cardiovasculaire et diabète chez les sujets souffrant d'une maladie mentale sévère. Déclaration de position de l'European Psychiatric Association (EPA), soutenue par l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) et l'European Society of Cardiology (ESC). *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 2010; S0924- 9338(10)00157-4.
31. Delay J, Deniker P. Essai de classification des agents psychotropes. *Psychopharmacologie Paris : Litec Médecine* 1971 ; 115-9.
32. Denninger M-H. Exploration de l'hémostase dans les maladies du foie. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2006 ;2006(387) :35-47.
33. Elsherbiny L. Psychiatry in arab culture: review and professional observation. *The Arabe Journal of Psychiatry* .Vol. 29 No.2 page (170-174) (doi-10.12816/0051282). 2018.
34. Encyclopædia Britannica Human liver. <https://www.britannica.com/science/liver#/media/1/344579/68633>. (2022).
35. Faber KN, Müller M, Jansen PL. Drug transport proteins in the liver. *Advanced drug delivery reviews*. 2003 ;55(1) :107-24.
36. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999; 60 Suppl 4: 4-11; discussion 12-13.
37. Flamand-Villeneuve J. Les perturbations métaboliques liées à la prise d'antipsychotiques de seconde génération: revue de littérature et prise en charge. 11.
38. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, et al. Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*; 114: 273-280. 2007.
39. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMC - Psychiatrie*; 3: 1-12. 2006.
40. Fromenty B, Pessayre D. Inhibition of mitochondrial bêta-oxidation as a mechanism of hepatotoxicity. *Pharmacology & therapeutics*. 1995 ;67(1) :101-54.
41. fromenty B, Mécanisme de l'hépatotoxicité médicamenteuse. *EMC (Elsevier SAS, Paris), Faculté de pharmacie*, 7-015-M-40, 2010.
42. Galani V, Prada P, Besson M. Psychotropes et perturbation des tests hépatiques: conduire à tenir. *Revue Medical Suisse*. 14:33. 1-4. 2018.
43. George N, Chen M, Yuen Christine N et al. Interplay of gender, age and drug properties on reporting frequency of drug-induced liver injury. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. Volume 94 . Pages 101-107. 2018.

REFERENCES

44. Giordano C, Rivas J, Zervos X. An update on treatment of drug-induced liver injury. *J Clin Translational Hepatol.*; 2: 74-79. In: Vande Berg P, Stärkel P. 2019. Comment interpréter et bilancer une perturbation des transaminases? *Louvain Med*; 138 (6): 384-392. 2014.
45. Gonsai NH, Amin VH, Mendpara CG, et al. Effects of dopamine receptor antagonist antipsychotic therapy on blood pressure. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*; 43 : 1–7. 2018.
46. Guéguen Y, Mouzat K, editors. Les cytochromes P450: métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique. *Annales de biologie clinique* ; 2006.
47. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *The Lancet Psychiatry* 2017; 4 : 409–418.
48. HASSANE F. ETUDE DE LA DISPENSATION DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES ET STUPEFIANTS DANS LA VILLE DE NIAMEY (NIGER), Docteur en pharmacie, 80p. 2018.
49. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *European Neuropsychopharmacology* 2006 ; 16 : S149–S155.
50. http://www.santemaghreb.com/algerie_2015/actus.asp?id=18187
51. <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01754487/document> Schlienger J, Borg J. Métabolismes hépatiques. EMC, Hépatologie. 12p. 2019.
52. <https://labforvet.be/cms-files/read/165/info-labo-les-sels-biliaires-cycle-enterophepatique-et-dosage.pdf>
53. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels>. dernier mis à jour 13/05/2022. Visité le 5/7/2022 à 11:10.
54. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/72-biotransformations> Mis à jour le 28 JUIN 2022.
55. <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>
56. <https://www.em-consulte.com/article/51342/anatomie-du-foie-et-des-voies-biliaires>.
57. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/sante-mentale> Mis à jour le 8 octobre 2021.
58. Isabelle Rosa. L'hépatologie à l'ANGH 2021. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*. 2021;28(7):11-15. doi:10.1684/hpg.2021.2281.
59. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson ; 2015. p. 225-58. In Bessaguet et Desmoulière, 2021.
60. Jacquemin E, (1998). Sécrétion biliaire. *MT Pédiatrie*, 1 : 179-85.

REFERENCES

61. Jacques B, Sébastien F. 2019 – Les antipsychotiques, thérapeutique santé mentale (Elsevier Masson SAS), France. Faculté pharmacie et santé, N° 594, Volume 59, Issue 594, Supplement, March 2020, Pages 25-29.
62. Janssen PA. Chemical and pharmacological classification of neuroleptics. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry* 1970 ; 5 : 33–44.
63. Kaplan Harold I., Sadock Benjamin J., *Médicaments en psychiatrie : guide de poche*, Paris : Pradel, 1998.
64. Kaplowitz, N. Drug-induced liver injury. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 38 Suppl 2, S44-48(2004).
65. L A. *anatomie et physiologie*. 2006 :256-60.
66. Lacour B, Belon JP. *Physiologie du système digestif*. In : Lacour B, Belon JP. *Physiologie*.
67. Larry D, Ripault MP. Hepatotoxicity of psychotropic drugs and drugs of abuse. In, Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. *Drug-induced liver disease*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2013, pp. 447-62. **In, LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. 2017.**
68. Lentschener OY. Anesthésie-réanimation de l'insuffisant hépatocellulaire. *Éditions Elsevier SAS Conférences d'actualisation*. 2002 :259-85.
69. Limosin F. Apport des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie. *L'Encéphale* 2006 ; 32 : 1065–1071.
70. Lopes GM, Nóbrega BA, Del Prette G, et al. Use of psychoactive substances by adolescents : current panorama. *Brazilian Journal of Psychiatry* 2013 ; 35 : S51–S61.
71. Maitre M, Blicklé J. *Métabolismes hépatiques*. EMC, Hépatologie. 2008 :7-005.
72. MARI J-Y, Guy C, BEYENS M-N, Ollagnier M. Hépatite médicamenteuse d'apparition retardée. Evoquer le rôle de l'association amoxicilline-acide clavulanique. *Thérapie*. 2000 ;55(6) :699-704.) (Livre toxicologie)
73. Marieb N. *Biologie humaine (8ème édition)*. Pearson Education, Paris. 2008. Pp : 495-513.
74. Michaud V, Turgeon J. Les cytochromes P450 et leur rôle clinique. *Le médecin du Québec*. 2002 ;37(8) :73-84.
75. Ministère de la Santé Publique du Niger Décret N 97-301 /PRN/MSP du 06 aout 1997 fixant les modalités d'application de l'Ordonnance N° 97-002 du 10 janvier 1997 portant législation pharmaceutique », Aout 1997.

REFERENCES

76. ML Van de Weerd. 2021, INFOLABO – SELS BILIAIRES : Le cycle entérohépatique des sels biliaires et L’usage du dosage des sels biliaires. D’après le TFE D’Elsa Marais.
77. mondiale de la Santé O. Plan d’action global pour la santé mentale 2013-2020. Organisation mondiale de la Santé, 2013.
78. Murru A, Popovic D, Pacchiarotti I, et al. Management of Adverse Effects of MoodStabilizers. *CurrentPsychiatry Reports* 2015 ; 17 : 66.
79. Organisation Mondiale de la Santé C. Rapport du Directeur régional de la santé mentale. 2011.
80. Organization WH. Rapport sur la santé dans le monde 2001 : La santé mentale : nouvelle conception, nouveaux espoirs. Genève : Organisation mondiale de la Santé,2001.
81. Padda, M. S., Sanchez, M., Akhtar, A. J. & Boyer, J. L. Drug-inducedcholestasis. *Hepatology* 53, 1377–1387 (2011).
82. Pauli-Magnus, C. et Meier, P. J. Hepato cellular Transporters and Cholestasis: *J. Clin. Gastroenterol.* 39, S103–S110 (2005).
83. Pelissolo Antoine, Bien se soigner avec les médicaments psy : Antidépresseurs, tranquillisants, somnifères, Paris : Ed. O. Jacob, 2005.
84. Pessayre D LP. Pathologie hépatique médicamenteuse. *Hépatologie.* 1991 :121-35.
85. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A, editors. Mitochondria in steatohepatitis. *Seminars in liver disease*; 2001.
86. Pessayre D. Toxic and immune mechanismsleading to acute and subacute drug induced liver injury. *Progress in hepatology.* 1993 ;93 :23-39.
87. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: à system aticreview and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* 2020; 7: 64–77.
88. Pousset M. Drogues et addictions, données essentielles. Saint-Denis La Plaine : Observatoire français des drogues et des toxicomanies.
89. Radi M., –Toxicité hépatique des médicaments, Doctorat En Pharmacie, RABAT ,127p. 2018.
90. RADI MANAL. TOXICITÉ HÉPATIQUE DES MÉDICAMENTS. THÈSE de Doctorat en Pharmacie. FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT, 177 pages. 2018.

REFERENCES

91. Raisonnier A. Digestion : Détoxification [Internet]. Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie - Médecine Sorbonne Université. 2004 [cité 13 juill 2018]. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/DGbioch/POLY.Chp.8.19.html>
92. Revue de presse Farid Bouchène. Vice-président de la Société algérienne de psychiatrie : 800 psychiatres pour tout le pays, c'est insuffisant El Watan | Algérie | 11/07/2014
93. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolicsideeffects of antipsychoticdrugtreatment-- pharmacologicalmechanisms. *Pharmacology&Therapeutics* 2010 ; 125 : 169–179.
94. Richard D, Senon JL. Médicaments : tome6. Edition Groupe Liaison ; 2002.p: 216-250.
95. Richard D. Dictionnaire des drogues et des dépendances. Paris : Larousse, 2006.
96. Roelandt J-L. De la psychiatrie vers la santé mentale, suite : bilan actuel et pistes d'évolution. *L'information psychiatrique* 2010 ; 86 : 777.
97. Sarah J, Mitchell. 2010. Drug-induced liver injury in older adults. *TherAdv Drug Saf.* 1(2): 65–77.
98. Scheen AJ, van Winkel R, De Hert MA. Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2008 ; 2 : 593–599.
99. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, et al. Cross-National Associations BetweenGender and Mental Disorders in the World HealthOrganization World Mental HealthSurveys. *Archives of General Psychiatry* 2009. 785.
100. Sheehan J, White A, Wilson R. Hazards of phenothiazines in chronicrenalfailure. *Irish Medical Journal* 1982 ; 75 : 335.
101. SIEST G, HENNY J, SCHIELE F. Références en biologie clinique. Paris, Elsevier 1990,690p.
102. Sneyd JR, Gambus PL, Rigby-Jones AE. Currentstatus of perioperativehypnotics, role of benzodiazepines, and the case for remimazolam: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia* 2021 ; 127 : 41–55.
103. Sundaram V, Björnsson E. Drug- inducedcholestasis. 1(8): 726–735. 2017.
104. Texte : « Le métabolisme des médicaments » syllabus M. Dellale le 28/09/06.
105. Valdigué, P (1993), Bichimie Clinique, 2ème édition,
106. Vaubourdolle M, Porquet D. Toxicologie, sciences mathématiques, physiques et chimiques. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer ; 2013. Xi+1037.
107. Villeneuve A. Classification Des Medicaments Psychotropes, Nosologie Et Echelles D'Appreciation. *Canadian Psychiatric Association Journal* 1970 ; 15 : 205–214.

REFERENCES

108. Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *American Journal of Psychiatry*. 2014 ;171(4) :404-15.
109. Vykoukal D, Davies MG. Vascular biology of metabolic syndrome. *Journal of Vascular Surgery* 2011 ; 54 : 819–831.
110. Wyllie E, Wyllie R. Routine laboratory monitoring for serious adverse effects of antiepileptic medications: the controversy. *Epilepsia*. 1991 ;32 : S74-9.
111. Yamashita S, Kudo I, Oshima A, et al. [Anxiolytics]. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu* 2003 ; 604–607.

ANNEXES

PRINCIPE DE LA METHODE

L'enzyme transaminase glutamique-oxaloacétique (GOT/ASAT) catalyse la réaction entre l'acide L-aspartique et l'acide α -cétoglutarique. L'acide oxaloacétique formé est réduit par le cofacteur NADH à l'aide d'une enzyme MDH auxiliaire, produisant un changement de l'Abs du milieu. La formule contient également de la LDH pour supprimer le pyruvate endogène pour éviter les interférences. Dans des conditions de réaction optimales la Δ Abs/min est directement liée à la concentration d'enzyme GOT dans l'échantillon.

Acide α -cétoglutarique + acide L-aspartique $\xrightarrow{\text{GOT}}$ Acide L-Glutamique + Acide Oxaloacétique.
 Acide oxaloacétique + NADH + H⁺ $\xrightarrow{\text{MDH}}$ Acide L-Malique + NAD⁺

INTERET CLINIQUE

Des augmentations de l'activité GOT ont été observées dans le sérum dans les cas de lésions hépatiques : hépatite de divers types, ictère ou lésions des hépatocytes et ictère cholestasique. Des niveaux élevés sont également observés dans les maladies affectant le muscle cardiaque. En cas d'hépatite alcoolique et d'infarctus aigu du myocarde, l'augmentation de l'activité GOT est supérieure à celle de l'activité GPT. Un test de laboratoire unique ne peut pas établir un diagnostic. Les résultats doivent être évalués dans le contexte de toutes les données cliniques et de laboratoire obtenu.

COMPOSITION DU KIT

Kit 50 ml (Réf: B18005022)	A. 1x40ml Solution d'enzymes (Réf: B18004021) B. 1x10ml Substrat liquide (Réf: B18001022)
Kit 250 ml (Réf: B18025023)	A. 2x100ml Solution d'enzymes (Réf: B18010021) B. 1x50ml Substrat liquide (Réf: B18005022)
Kit 940 ml (Réf: B18094024)	A. 3x250ml Solution d'enzymes (Réf: B18025021) B. 1x190ml Substrat liquide (Réf: B18019022)

Le réactif est composé de :

- Tampón Tris-HCl pH 7,8 80 mM
- Acide L-aspartique 240mM
- Acide α -cétoglutarique 12 mM
- NADH 0,18 mM.
- MDH \geq 600 U/L
- LDH \geq 800 U/L
- Stabilisants et conservateurs.

ECHANTILLON

Sérum ou plasma hépariné ou sur EDTA comme anticoagulant. Utiliser des échantillons exempts d'hémolyse. Les sérums conservés au réfrigérateur entre 2 et 8 °C perdent environ 10 % d'activité au bout de 3 jours.

PREPARATION DU REACTIF DE TRAVAIL

Les réactifs A et B sont prêts à l'emploi. En cas d'utilisation de la technique en mode **Monoréactif**, mélanger les quantités souhaitées, maintenant la proportion 4 volumes de A (solution d'enzymes) + 1 volume de B (substrat liquide).

S.A.R.L DIAGNOPHARM

Zone D'activité Belaazem Lot N10° LAKHDARIA, BOUIRA

METHODE IFCC

Pour la détermination in vitro de la transaminase GOT/ASAT dans le sérum ou le plasma

MODE OPERATOIRE

La méthode décrite ici est celle proposée par la Fédération internationale de chimie clinique (IFCC). Incuber le réactif et l'analyseur à la température de travail.

Monoréactif technique	25/30°C	37°C
ECHANTILLON	0,2ml	0,1ml
REACTIF 1	1,0ml	1,0ml
Biréactif technique	25/30°C	37°C
Solution d'enzymes (A)	1,0ml	1,0ml
Echantillon	0,2ml	0,1ml
Mélanger et incubé pendant environ 1 minute		
Substrat (B)	0,25ml	0,25ml

Mélanger puis mettre en marche le chronomètre. Transférer à la cuvette de lecture puis lire les absorbances toutes les minutes pendant 3 minutes. Déterminer la valeur Δ Abs/min obtenue à chaque lecture ainsi que la valeur moyenne.

LECTURE

Longueur d'onde: 334 nm ; 340 nm ; 365 nm
 Blanc: eau
 Cuvette: thermostatée de 1 cm de trajet optique.

CALCULS

En utilisant la formule indiquée pour obtenir le calcul du facteur :

$$\Delta \text{Abs}/\text{min} \times \frac{V_{\text{L}} \times 10^6}{C_{\text{Echant}} \times V_{\text{Echant}}}$$

V_L: Volume total. V_s: volume de l'échantillon; I: trajet optique ; C: Coefficient d'extinction de NADH

365 nm: 3,40 x 10⁴
 340 nm: 6,31 x 10⁴
 334 nm: 6,17 x 10⁴

Technique Mode Monoréactif

37°C
 25/30°C
 334 nm Δ Abs/min x 970=U/L Δ Abs/min x 1780=U/L
 340 nm Δ Abs/min x 950=U/L Δ Abs/min x 1745=U/L
 365 nm Δ Abs/min x 1765=U/L Δ Abs/min x 3235=U/L

Technique Mode Biréactif

37°C
 25/30°C
 334 nm Δ Abs/min x 1175=U/L Δ Abs/min x 2185=U/L
 340 nm Δ Abs/min x 1150=U/L Δ Abs/min x 2140=U/L
 365 nm Δ Abs/min x 2130=U/L Δ Abs/min x 3970=U/L

VALEURS DE REFERENCE

Température	Hommes	Femmes
25 °C	\leq 18 U/L	\leq 15 U/L
30 °C	\leq 25 U/L	\leq 21 U/L
37 °C	\leq 37 U/L	\leq 31 U/L

Il est recommandé que chaque laboratoire établisse ses propres valeurs de référence.

PERFORMANCE, CARACTERISTIQUES DE FONCTIONNEMENT

Le fonctionnement du produit dépend tant du réactif que du système de lecture manuel ou automatique utilisé. Les résultats suivants ont été obtenus avec une méthode manuelle à 37°C et 340nm.
 Sensibilité comme limite de détection: 2 U/L
 Linéarité: L'essai est linéaire 680 U/L. Pour des concentrations plus élevées, diluer l'échantillon 1/10 avec une solution saline (NaCl 0,9%). Multipliez le résultat par 10.
 Exactitude: le pourcentage de récupération est de 97,9 %.
 Coefficient de variation dans la série: 1,72 %.
 Coefficient de variation entre les séries: 2,42 %.

Justesse: Les résultats obtenus avec le réactif ne sont pas significativement différents par rapport au réactif de référence considéré.
 L'étude détaillée de la performance du réactif est disponible sur demande.

INTERFERENCES

Les sérums très hémolyés interfèrent avec l'essai.
 Les échantillons à très forte activité peuvent produire une réaction très rapide avec des extinctions initiales basses, car le NADH est consommé pendant la première minute de la réaction.
 Dans ce cas, diluer l'échantillon au 1/10 avec une solution saline (NaCl 0,9%) et répéter l'essai. Multiplier le résultat par 10.

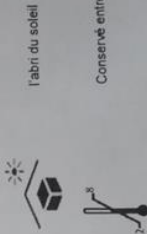
PRECAUTIONS PARTICULIERES

Le réactif contient de l'acide de sodium (0,09 %) comme conservateur. Manipuler avec précaution. L'élimination des déchets doit être effectuée conformément aux normes en vigueur.

CONSERVATION ET STABILITE

Conservés au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
 Une fois les composants A et B mélangés, cette solution mono-réactive est stable pendant 4 semaines entre 2 et 8 °C et 3 jours à température ambiante (5-25 °C), toujours à l'abri de la lumière.
 Les réactifs seront altérés si: Il existe une présence de particules ou de turbidité.
 Blanc Réactif de travail \leq 1,0.
 Le réactif est stable 30 jours après ouverture.

PICTOGRAMME



l'abri du soleil

Conservé entre 2-8°C

DIAGNOPHARM DIAGNO-ALAT

PRINCIPE DE LA METHODE:
L'enzyme glutamique-pyruvate transaminase (GPT/ALAT) catalyse la réaction entre la L-alanine et l'acide α -cétoglutarique. L'acide pyruvique formé est réduit par le cofacteur NADH en présence de l'enzyme auxiliaire LDH, produisant un changement de l'Abs du milieu. Dans des conditions de réaction optimales la Δ Abs/min est directement liée à la concentration d'enzyme GPT dans l'échantillon.

Acide α -Cétoglutarique + L-Alanine $\xrightarrow{\text{GPT}}$ Acide L-Glutamique + Acide Pyruvique.
Acide Pyruvique + NADH + H⁺ $\xrightarrow{\text{LDH}}$ Acide L-Lactique + NAD⁺

INTERET CLINIQUE
Des valeurs élevées sont retrouvées en cas de nécrose des hépatocytes, de cirrhose ou d'ictère obstructif, l'augmentation de l'activité enzymatique GPT étant plus spécifique aux dommages du foie que du rapport GOT/GPT. En cas d'hépatite virale, l'augmentation de GPT est toujours supérieure à celle de GOT. En outre, on retrouve des valeurs plus élevées en cas de myocarde, d'infarctus aigu du myocarde ou de maladies hémolytiques.
Un test de laboratoire unique ne peut pas établir un diagnostic. Les résultats doivent être évalués dans le contexte de toutes les données cliniques et de laboratoire obtenus.

COMPOSITION DUKIT

Kit 50 ml (Réf: B17005022)	A. 1x40ml Solution d'enzymes (Réf: B17004021) B. 1x10ml Substrat liquide (Réf: B17001022)
Kit 250 ml (Réf: B17025023)	A. 2x100ml Solution d'enzymes (Réf: B17010021) B. 1x50ml Substrat liquide (Réf: B17005022)
Kit 840 ml (Réf: B1704024)	A. 3x250ml Solution d'enzymes (Réf: B17025021) B. 1x190ml Substrat liquide (Réf: B17019022)

Le réactif est composé de:
Tampon Tris-HCl pH7,8
L-alanine
Acide α -cétoglutarique
LDH
Stabilisants et conservateurs.

ECHANTILLON

Sérum ou plasma hépariné ou sur EDTA comme anticoagulant. Utiliser des échantillons exempts d'hémolyse. Les sérums conservés au réfrigérateur entre 2 et 8 °C perdent environ 10 % d'activité au bout de 3 jours.

PREPARATION DU REACTIF DE TRAVAIL

Les réactifs A et B sont prêts à l'emploi.
En cas d'utilisation de la technique en mode **Monoréactif**, mélanger les quantités soulignées mais en maintenant la proportion 4 volumes de A (solution d'enzymes) + 1 volume de B (substrat liquide).

METHODE IFCC
Pour la détermination in vitro de la transaminase GPT/ALAT dans le sérum ou le plasma

MODE OPERATOIRE

La méthode décrite ici est celle proposée par la Fédération internationale de chimie clinique (IFCC). Incuber le réactif et l'analyseur à la température de travail.

Monoréactif technique	25/30°C	37°C
ECHANTILLON	0.2ml	0.1ml
REACTIF 1	1.0ml	1.0ml
Biréactif technique	25/30°C	37°C
Solution d'enzymes (A)	1.0ml	1.0ml
Echantillon	0.2ml	0.1ml
Mélanger et incuber pendant environ 1 minute		
Substrat (B)	0.25ml	0.25ml

Mélanger puis mettre en marche le chronomètre. Transférer à la cuvette de lecture puis lire les absorbances toutes les minutes pendant 3 minutes. Déterminer la valeur Δ Abs/min obtenue à chaque lecture ainsi que la valeur moyenne.

LECTURE

Longueur d'onde: 334 nm, 340 nm, 365 nm
Blanc: eau
Cuvette thermostatée de 1 cm de trajet optique.

CALCULS

En utilisant la formule indiquée pour obtenir le calcul du facteur:

Δ Abs/min=U/L

V: Volume total; Vs: volume de l'échantillon; l: trajet optique; E: Coefficient d'extinction de NADH

365 nm: 3,40 x10⁴
340 nm: 6,31 x10⁴
334 nm: 6,17 x10⁴

Technique Mode Monoréactif

25/30°C
334 nm Δ Abs/min x 970=U/L Δ Abs/min x 1780=U/L
340 nm Δ Abs/min x 950=U/L Δ Abs/min x 1745=U/L
365 nm Δ Abs/min x 1765=U/L Δ Abs/min x 3235=U/L

Technique Mode Biréactif

25/30°C
334 nm Δ Abs/min x 1175=U/L Δ Abs/min x 2185=U/L
340 nm Δ Abs/min x 1150=U/L Δ Abs/min x 2140=U/L
365 nm Δ Abs/min x 2130=U/L Δ Abs/min x 3970=U/L

VALEURS DE REFERENCE

Température	Hommes	Femmes
25 °C	≤ 18 U/L	≤ 15 U/L
30 °C	≤ 25 U/L	≤ 21 U/L
37 °C	≤ 37 U/L	≤ 31 U/L

Il est recommandé que chaque laboratoire établisse ses propres valeurs de référence.

PERFORMANCE ET CARACTÉRISTIQUES DE FONCTIONNEMENT

Le fonctionnement du produit dépend tant du réactif que du système de lecture manuel ou automatique utilisé. Les résultats suivants ont été obtenus avec une méthode manuelle à 37°C et 340nm.
Sensibilité comme limite de détection: 5 U/L.
Linéarité: L'essai est linéaire jusqu'à 550 U/L. Pour des concentrations plus élevées, diluer l'échantillon 1/10 avec une solution saline (NaCl 0,9%). Multiplier le résultat par 10.
Exactitude: le pourcentage de récupération est de 98,1%.
Coefficient de variation dans la série: 1,76%.
Coefficient de variation entre les séries: 2,41%.
Justesse: Les résultats obtenus avec le réactif ne sont pas significativement différents par rapport au réactif de référence considéré.
L'étude détaillée de la performance du réactif est disponible sur demande.

INTERFERENCES

Les sérums très hémolysés interfèrent avec l'essai.
Les échantillons à très forte activité peuvent produire une réaction très rapide avec des extinctions initiales basses, car le NADH est consommé pendant la première minute de la réaction.
Dans ce cas, diluer l'échantillon au 1/10 avec une solution saline (NaCl 0,9%) et répéter l'essai. Multiplier le résultat par 10.

PRECAUTIONS PARTICULIÈRES

Les réactifs contiennent de l'azide de sodium (0,09 %) comme conservateur. Manipuler avec précaution. Le calibrateur doit être considéré comme un échantillon humain et donc potentiellement infectieux. Utiliser des protections adéquates. Il est conseillé de consulter la fiche de données de sécurité avant de manipuler le réactif. L'élimination des déchets doit être effectuée conformément aux normes en vigueur.

CONSERVATION ET STABILITE

Conservés au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
Une fois les composants A et B mélangés, cette solution monoréactif est stable pendant 4 semaines entre 2 et 8 °C et 1 semaine à température ambiante (≤ 25 °C), toujours à l'abri de la lumière.
Les réactifs seront alléris s'il existe une présence de particules ou de turbidité.
Blanc Réactif de travail ≤ 1,0.
Le réactif est stable 30 jours après ouverture.

PICTOGRAMME



à l'abri du soleil

Conservé entre 2-8°C

Résumé

La charge des troubles mentaux continue de croître et d'avoir une forte incidence sur la santé publique. Les psychotropes représentent la première ligne thérapeutique dans la prise en charge des sujets souffrants de troubles mentaux. Le foie est l'organe par lequel la majorité des substances sont métabolisées, y compris les psychotropes. Il existe plusieurs changements pharmacocinétiques dans les maladies hépatiques en phase terminale qui peuvent interférer avec la métabolisation des médicaments psychotropes. La présente étude vise à évaluer les perturbations des transaminases liées à la consommation des psychotropes dans le traitement des maladies psychiatriques. Nous avons réalisé une étude prospective qui a porté sur 50 patients souffrant de troubles psychiatriques recrutés dans EHS en psychiatrie à Mostaganem. Nous avons relevé les taux sériques des enzymes hépatiques (transaminases ALAT et ASAT) de ces patients au cours de ces cinq dernières années [2018-2022]. Nos résultats montrent que les teneurs plasmatiques des transaminases augmentent significativement (ALAT ; $p=0.009$ et ASAT ; $p=0.02$) par rapport au sexe. Le taux moyen d'ALAT augmente de 0.2% chez l'homme et de 35.77% chez la femme alors que celui de l'ASAT, augmente jusqu'à 15.26% chez l'homme et 38.79% chez la femme. Le sexe féminin est plus sensible. Le taux d'ASAT augmente aussi significativement en fonction de l'âge ($p=0.035$). Son élévation moyenne est de 5.29%, 11.44%, 26.52% et 29.27% pour les classes d'âge [24-35[, [35-46[, [46-57[et [57-68[, respectivement. Par contre, le taux d'ALAT ne varie pas de manière significative en fonction de l'âge ($p=0.54$). Par ailleurs, (85%) de notre population présentaient ($ASAT/ALAT > 1$) et (60%) sont > 2 ; ce qui laisserait supposer une maladie alcoolique du foie associé à d'autres facteurs tels qu'antécédent de toxicomanie avec risque viral, surpoids, syndrome métabolique et prise de psychotropes hépatotoxiques. Les antiépileptiques et les antidépresseurs en particulier (tégrétol 400mg) et (laroxyl 40mg) influencent le taux d'ALAT et requiert une attention particulière lors de la prescription surtout chez la femme et les patients de plus de 40 ans.

Mots clés : psychotropes ; foie ; maladies hépatiques ; métabolisme hépatique ; transaminases ; ALAT ; ASAT.

Abstract

The burden of mental disorders continues to grow and to have a major impact on public health. Psychotropics represent the first line of therapy in the management of subjects suffering from mental disorders. The liver is the organ by which the majority of substances are metabolized, including psychotropics. There are several pharmacokinetic changes in end-stage liver disease that may interfere with the metabolism of psychotropic drugs. The present study aims to evaluate the disturbances of transaminases linked to the consumption of psychotropic drugs in the treatment of psychiatric illnesses. We carried out a prospective study which focused on 50 patients suffering from psychiatric disorders recruited in EHS in psychiatry in Mostaganem. We have measured the serum levels of liver enzymes (ALT and AST transaminases) in these patients over the past five years [2018-2022]. Our results show that plasma concentrations of transaminases increase significantly (ALAT; $p=0.009$ and ASAT; $p=0.02$) in relation to sex. The average ALT level increases by 0.2% in men and 35.77% in women, while that of AST increases up to 15.26% in men and 38.79% in women. The female sex is more sensitive. The AST level also increases significantly with age ($p=0.035$). Its average elevation is 5.29%, 11.44%, 26.52% and 29.27% for the age classes [24-35[, [35-46[, [46-57[and [57-68[, respectively. On the other hand, the ALT level does not vary significantly with age ($p=0.54$). In addition, (85%) of our population presented ($AST/ALT > 1$) and (60%) are > 2 ; which would suggest an alcoholic liver disease associated with other factors such as a history of drug addiction with viral risk, overweight, metabolic syndrome and taking hepatotoxic psychotropic drugs. Antiepileptics and antidepressants in particular (tegretol 400mg) and (laroxyl 40mg) influence the ALT level and require special attention when prescribing, especially in women and patients over 40 years old.

Keywords: psychotropics; liver; liver diseases; hepatic metabolism; transaminases; ALT; AST.