

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2004

THESE N° 33812

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 147556 2

TOXICITE CARDIAQUE DU SERTINDOLE

Etude de la distribution myocardique du sertindole et de son
métabolite le déhydrosertindole, *in vivo*, chez le cobaye.

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
obtenu après soutenance du

MEMOIRE

du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Spécialisée

présenté et soutenu publiquement
le 29 Octobre 2004 à Bordeaux
par

Mireille CANAL-RAFFIN

Née le 09 Juin 1976 à Chambray-Les-Tours

JURY

M le Professeur Jean Cambar

M le Docteur Pierre Canal

M le Professeur Gérard Lachâtre

M le Professeur Jacques Robert

Président du jury

M le Professeur Nicholas Moore

Directeur de Thèse

A mes parents,

Pour leur patience, leur disponibilité, leur écoute, leur soutien moral et leur amour. Soyez assurés de ma plus sincère reconnaissance.

A Bertrand,

Le témoin patient et attentif de ces longues études, avec tout mon amour.

A ma sœur, Laure,

Puisse ce travail te montrer que la ténacité n'est pas vaine, avec toute ma tendresse.

A mes Grands Parents,

A ma famille et ma belle famille,

A mes amis, fidèles tout au long de ces études.

A NOTRE PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Gérard Lachâtre

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Chef de service du Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, CHU de Limoges

Vous nous avez fait apprécier la toxicologie analytique dès le début de notre internat. L'expérience, la rigueur et l'autonomie que nous avons acquises dans votre service nous ont permis de réaliser ce travail, aujourd'hui.

Nous vous remercions pour votre soutien, vos encouragements et pour l'accueil chaleureux de votre service. Cette année à Limoges sera gravée à jamais dans notre mémoire.

Permettez-nous de vous témoigner de notre grande reconnaissance et de notre plus profond respect.

A NOS MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Jacques Robert

Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier, Chef de Service du Laboratoire de Biochimie à l'Institut Bergonié,
Centre anticancéreux, Bordeaux

Nous sommes très touchée de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant d'être le tuteur de notre internat. Puisse ce travail être l'aboutissement de notre projet. Veuillez trouver ici, l'expression de nos remerciements les plus sincères.

Monsieur le Professeur Jean Cambar

Professeur des Universités,
Doyen de L'UFR des Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Bordeaux II

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Permettez-nous de vous témoigner de notre grande reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Docteur Pierre Canal

Praticien hospitalier,

Chef de Service de la Pharmacie et du Laboratoire de Pharmacologie des Médicaments

Anticancéreux de l'Institut Claudius Régaud, Centre Anticancéreux, Toulouse

Pierre, je te remercie pour toute l'expérience et l'assurance que tu m'as permises d'acquérir à tes côtés. Il croit que l'expérimentation animale est une histoire de famille....

Permetts-moi, pour tout ceci, de te témoigner de ma profonde reconnaissance .

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur Nicholas Moore

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Chef de Service du Département de Pharmacologie Clinique et de Toxicologie, CHU de
Bordeaux.

*Vous êtes à l'origine de notre sujet de thèse que vous avez dès le
début soutenu. Nous tenons à vous remercier pour la confiance
que vous nous avez témoignée. Votre solide expérience et vos
connaissances nous ont beaucoup apporté.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de notre profond respect et
de notre gratitude.*

MES REMERCIEMENTS

A Mesdames Evelyne Déridet et Béatrice Martinez

Pour votre aide, votre gentillesse, votre disponibilité et vos encouragements qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Soyez assurées de ma profonde gratitude et de mes plus sincères remerciements.

A Madame le Docteur Fabienne Péhourcq, Monsieur le Professeur Mathieu Molimard, Mademoiselle le Docteur Karine Titier

Pour vos précieux conseils. Soyez assurés de mes plus sincères remerciements.

A toute l'équipe du Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, du CHU de Bordeaux et de l'Université Victor Segalen-Bordeaux 2

Pour votre accueil et votre gentillesse.

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
ASSESSEURS Madame le Professeur CHULIA Dominique
Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE - CRYPTOGRAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALENIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE - CRYPTOGRAMIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
OUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame ROCHE Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy
BASLY Jean-Philippe
BATTU Serge
CALLISTE Claude
CARDI Patrice
CLEDAT Dominique
COMBY Francis
DELEBASSEE Sylvie
DREYFUSS Marie-Françoise
EA KIM Leng (CLM)
FAGNERE Catherine
FROISSARD Didier
FOURNIER Françoise
JAMBUT Anne Catherine
LAGORCE Jean-François
LARTIGUE Martine
LIAGRE Bertrand
LOTFI Hayat
MARION-THORE Sandrine
MOREAU Jeanne
PARTOUCHE Christian
ROUSSEAU Annick
SIMON Alain
TROUILLAS Patrick
VIANA Marylène
VIGNOLES Philippe

PHARMACOGNOSIE
CHIMIE ANALYTIQUE
CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BIOPHYSIQUE
PHYSIOLOGIE
CHIMIE ANALYTIQUE
CHIMIE THERAPEUTIQUE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
PHARMACODYNAMIE
CHIMIE ORGANIQUE
BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BIOCHIMIE
CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHIMIE ORGANIQUE
PHARMACODYNAMIE
SCIENCES BIOLOGIQUES
TOXICOLOGIE
CHIMIE THERAPEUTIQUE
IMMUNOLOGIE
PHYSIOLOGIE
BIOMATHEMATIQUE
CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
PHARMACIE GALENIQUE
INFORMATIQUE

ASSISTANT

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUYT Jean-Michel

ANGLAIS

ATER

BELLETT Virginie
DUCHIRON Cécile

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	3
I. Etat des connaissances sur le sertindole et la toxicité cardiaque des antipsychotiques	6
1.1. LE SERTINDOLE.....	6
1.1.1. Historique	6
1.1.2. Propriétés physico-chimiques	6
1.1.3. Pharmacologie.....	7
1.1.4. Pharmacocinétique.....	15
1.1.5. Thérapeutiques	17
1.1.6. Effets indésirables et surdosage	19
1.1.7. Contre-indications et précautions d'emploi	21
1.1.8. Interactions médicamenteuses	23
1.2. LA CARDIOTOXICITÉ DES ANTIPSYCHOTIQUES	26
1.2.1. Rappels : allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes.....	27
1.2.2. Epidémiologie des troubles cardiovasculaires et schizophrénie.....	31
1.2.3. Mécanisme de prolongation de l'intervalle QT et torsades de pointes.....	36
1.2.4. Etudes de la cardiotoxicité des antipsychotiques.....	39
1.2.5. La cardiotoxicité du sertindole	45
II. Mise au point et validation d'une méthode de dosage du sertindole et de ses métabolites dans le plasma et le broyat cardiaque	48
II.1. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	49
II.1.1. Les réactifs.....	49
II.1.2. Les solutions	49
II.1.3. Les homogénats tissulaires	50
II.1.4. L'extraction.....	50
II.1.5. Le matériel chromatographique	51
II.1.6. Les conditions chromatographiques.....	51
II.1.7. Validation de la méthode.....	51
II.2. RÉSULTATS DE LA VALIDATION	55
II.3. DISCUSSION-CONCLUSION.....	64

III.	Etude de la distribution myocardique du sertindole et du déhydrosertindole <i>in vivo</i>, chez le cobaye.	65
III.1.	MATÉRIELS ET MÉTHODES	66
III.1.1.	<i>Protocole d'expérimentation animale</i>	66
III.1.2.	<i>Méthodologie et Statistiques</i>	69
III.2.	RÉSULTATS	70
III.2.1.	<i>Pharmacocinétique</i>	70
III.2.2.	<i>Distribution myocardique après administration en dose unique</i>	72
III.2.3.	<i>Distribution myocardique après administration en dose répétée</i>	75
III.3.	DISCUSSION	77
CONCLUSION		82
BIBLIOGRAPHIE		83

INTRODUCTION

Jusqu'au début des années 1950, il n'existait aucun médicament pour les patients atteints de schizophrénie. La chlorpromazine, premier antipsychotique commercialisé en 1952, vint révolutionner le traitement de cette maladie. Différentes classes de molécules comme les phénothiazines, les butyrophénones et les benzamides ont ensuite vu le jour, ayant toutes une bonne efficacité sur les symptômes positifs de la maladie mais des effets indésirables endocriniens et neurologiques majeurs. Avec l'apparition de la clozapine en 1990, une deuxième génération de produits appelés antipsychotiques atypiques, a ensuite été commercialisée. Ces nouvelles molécules montrent une meilleure efficacité notamment au niveau des symptômes négatifs de la maladie et une meilleure tolérance au plan neurologique.

Cependant, qu'ils soient classiques ou atypiques, les antipsychotiques sont suspectés d'être à l'origine d'un certain nombre de morts subites inexplicées^{1 2 3}. Plusieurs études épidémiologiques indiquent que la schizophrénie s'accompagne non seulement d'un excès de morts subites^{4 5} mais également d'une mortalité d'origine cardiovasculaire plus élevée que celle de la population générale^{6 7 8}. Cette augmentation de décès ne trouve pas d'explication suffisante dans les facteurs de risque cardiovasculaire associés à cette maladie (tabagisme, sédentarité, alcoolisme, mauvaise hygiène alimentaire). C'est ainsi que plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse que la plupart de ces morts subites inexplicées seraient dues à des arythmies ventriculaires ayant pour origine la prise d'antipsychotiques^{1-3 9}. La responsabilité d'une étiologie iatrogène est renforcée par le fait que la plupart de ces médicaments sont connus pour allonger l'intervalle QT à l'électrocardiogramme et que des torsades de pointes ont été retrouvées de façon formelle chez des patients sous antipsychotiques^{1 10 11}. L'allongement du QT expose à un risque d'arythmie ventriculaire se traduisant par des torsades de pointes à l'électrocardiogramme. Ces arythmies peuvent disparaître spontanément avec ou sans syncope, ou parfois se prolonger et dégénérer en fibrillation ventriculaire et mort subite^{12 13 14}. Certains détails, comme le lien entre le début du traitement et la mort ou le

manque de facteurs de risques cardiovasculaires, impliquent fortement l'antipsychotique comme facteur principal ou au moins comme cofacteur dans la survenue de ces décès. Il existe donc un faisceau d'arguments envers la responsabilité au moins partielle, des antipsychotiques, dans la survenue de ces morts subites.

Plusieurs études expérimentales ont été réalisées *in vitro* pour évaluer le risque proarythmogène des antipsychotiques^{15 16 17 18}. Ces études ont montré un blocage des canaux potassiques des cellules cardiaques, une augmentation concentration dépendante de la durée du potentiel d'action cardiaque et de l'intervalle QT. Ces modifications électrophysiologiques se révèlent particulièrement importantes pour le sertindole qui est la molécule que nous avons choisie pour notre étude. Il s'agit d'un nouvel antipsychotique atypique dont la commercialisation a été suspendue pendant trois ans en raison d'une suspicion de son implication dans un certain nombre de morts subites notifiées en Angleterre¹⁹.

L'étude du blocage des canaux potassiques *in vitro* est un modèle préclinique très utilisé pour évaluer le pouvoir arythmogène des molécules. Cependant, la relation exacte entre l'inhibition de ces canaux *in vitro* et la prolongation de l'intervalle QT en clinique n'est pas toujours claire. En effet, tous les antipsychotiques qui inhibent les canaux potassiques *in vitro* ne sont pas associés de la même façon à un allongement l'intervalle QT chez les patients lors des essais cliniques ou des études épidémiologiques. La capacité à allonger l'intervalle QT n'est pas toujours corrélée aux cas de torsades de pointes ni de morts subites. Ces discordances entre les résultats expérimentaux et la clinique posent le problème de l'extrapolation des études *in vitro* à l'homme. Elles pourraient s'expliquer soit par un manque de puissance des études épidémiologiques, soit par des actions sur d'autres récepteurs ou canaux ioniques qui auraient un effet protecteur vis-à-vis de l'allongement du QT ou soit par des concentrations plus faibles d'antipsychotiques dans le myocarde par rapport aux concentrations testées *in vitro*. Plusieurs auteurs ont souligné l'importance de l'interprétation des données électrophysiologiques *in vitro* étant donné l'absence dans ces études de certains paramètres pharmacodynamiques (influence des catécholamines) et pharmacocinétiques (distribution)^{15 20}.

Bien que les études *in vitro* soient très utiles à titre comparatif entre produits, leur signification clinique n'est pas toujours certaine, du fait de l'incertitude quant à la pertinence des concentrations testées *in vitro* vis-à-vis des concentrations tissulaires réellement atteintes

in vivo. Dans la mesure où il est difficile de mesurer les concentrations cardiaques chez l'homme, il est nécessaire de passer par une étape expérimentale.

Dans ce contexte, nous avons déterminé la distribution myocardique du sertindole et de son métabolite le dehydrosertindole, *in vivo*. Dans un premier temps, nous avons mis au point et validé une méthode de dosage de ces molécules dans le plasma et broyat tissulaire cardiaque ²¹. Dans un second temps, après administration de sertindole par voie intrapéritonéale à des cobayes, les concentrations cardiaques et plasmatiques ont pu être déterminées ainsi que la distribution myocardique ²¹.

Notre étude de la distribution du sertindole dans le myocarde pourra alors être comparée à la distribution myocardique d'autres antipsychotiques atypiques, déterminée par notre laboratoire lors d'études précédentes ^{22 23}.

Après un état des connaissances sur le sertindole et la toxicité cardiaque des antipsychotiques, la méthode de dosage de ce médicament et de ses métabolites sera décrite et les résultats de leur distribution myocardique chez le cobaye seront présentés.

I. ETAT DES CONNAISSANCES SUR LE SERTINDOLE ET LA TOXICITE CARDIAQUE DES ANTIPSYCHOTIQUES

I.1. Le sertindole

I.1.1. Historique

Le sertindole est un nouvel antipsychotique atypique, commercialisé depuis 1996 par le Laboratoire H.Lundbeck A/S (Copenhague, Danemark), dans plusieurs pays dont la Grande-Bretagne, l'Australie, l'Allemagne, le Danemark, sous le nom de spécialité : Serdolect[®]. En raison de la suspicion d'un excès de morts subites et de l'allongement concomitant de l'intervalle QT chez des patients sous sertindole en Grande-Bretagne, la commercialisation de ce médicament a été suspendue en mai 1998^{24 25}. Après de nouvelles études précliniques et cliniques, le sertindole a été remis sur le marché en 2001, avec une surveillance, des précautions d'emploi et des contre-indications supplémentaires²⁶. En essai clinique dans plusieurs hôpitaux psychiatriques français, le Serdolect[®], selon le PDG de Lundbeck devrait sortir en France en 2004-2005²⁷.

I.1.2. Propriétés physico-chimiques

Le sertindole est une molécule basique (Pka = 8,8), très lipophile avec un coefficient de partage n-octanol/eau de 3,9 à pH=7,4. Il a un poids moléculaire de 440,9 g/mole. Sa structure dérive du noyau indol, c'est un dérivé imidazolidiné (figure 1). Son nom chimique est le 1-1-[2-[4-[5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-imidazolidinone.

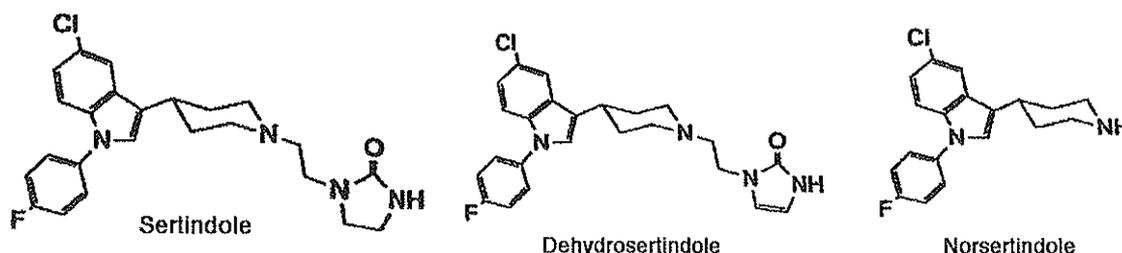


Figure 1 : Structure chimique du sertindole et de ses principaux métabolites.

I.1.3. Pharmacologie

Le Sertindole est un médicament indiqué dans le traitement de la schizophrénie. Après quelques rappels sur cette maladie et sa physiopathologie, le mécanisme d'action du sertindole et ses propriétés thérapeutiques seront décrits.

- **Rappel sur la schizophrénie** ^{28 29 30 31}

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique grave. Elle fait partie des psychoses chroniques caractérisées par une altération structurale de la personnalité avec installation, développement et extension d'idées délirantes permanentes, perte du contact avec la réalité et absence de conscience du trouble. Le terme de schizophrénie, proposé par le psychiatre Suisse Eugen Bleuler en 1911, signifie littéralement selon l'étymologie grecque « esprit divisé ». Le diagnostic repose sur trois syndromes diversement associés pendant plus de 6 mois : la dissociation de la personnalité au plan psychique, affectif et comportemental, le délire paranoïde et le repli autistique. Elle s'accompagne d'altérations cognitives comme une diminution de la mémoire de travail et des capacités d'attention. C'est une maladie polymorphe, avec des formes cliniques très déficitaires, (schizophrénie hébéphrénique) s'accompagnant d'indifférence affective, de perte d'élan vital et des formes productives, très délirantes et hallucinatoires (schizophrénie paranoïde, forme la plus fréquente) (tableau 1).

Symptômes positifs <i>« Manifestations productives »</i>	Symptômes négatifs <i>« Manifestations déficitaires »</i>
- Hallucinations (auditives, gustatives, olfactives, tactiles, visuelles) - Idées délirantes ayant pour thème la persécution, la jalousie, l'hypochondrie - Troubles de la pensée (désorganisation, mégalomanie, pensées bizarres, ambivalence) - Réticence, méfiance, hostilité - Tension, maniérisme, excitation	- Emoussement des affects - Apathie, apragmatisme - Retrait social et affectif - Ralentissement moteur - Absence de plaisir - Préoccupations somatiques - Anxiété - Sentiment de culpabilité - Tendance dépressive

Tableau 1: Distinction entre les symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie ³⁰.

La schizophrénie est une maladie très fréquente, elle touche 1% de la population dans tous les pays du monde, soit près de 20 millions d'individus, à fréquence égale dans les deux sexes et les différents groupes sociaux^{32 33}. Elle débute chez les sujets jeunes, entre 15 et 35 ans.

Vraisemblablement, la schizophrénie mettrait en jeu une prédisposition génétique³⁴ mais, l'origine du trouble serait multifactorielle avec des facteurs environnementaux de 2 types^{35 36}:

- des facteurs de vulnérabilité à la schizophrénie qui favoriseraient la survenue de la maladie à l'âge adulte. Des infections pendant la grossesse (grippe), une exposition à des produits toxiques, un stress maternel, des complications obstétricales, des pathologies périnatales sont des facteurs susceptibles de produire une souffrance cérébrale et de perturber le développement structural du cerveau pendant la vie embryonnaire et la petite enfance.
- des facteurs déclenchants les psychoses comme la prise de toxiques qui provoqueraient des agressions touchant les systèmes dopaminergiques pendant l'enfance et l'adolescence.

L'entrée dans la schizophrénie peut avoir lieu de façon

- brutale, avec un état de bouffée délirante aiguë, un état confusionnel, une fugue, un viol, une tentative de suicide, une automutilation.
- ou insidieuse, avec des phobies suspectes, des obsessions, un affaiblissement physique et psychique, des conduites toxicomaniaques, des troubles des conduites alimentaires, des conduites sexuelles, une modification de la personnalité, un isolement.

L'évolution de la maladie est cyclique, entrecoupée de phases de rémission et de rechute. Les symptômes positifs s'atténuent avec le temps, mais les symptômes déficitaires de repli, d'inadaptation sociale augmentent en gravité. C'est une pathologie typiquement chronique qui va nécessiter une prise en charge globale associant chimiothérapie, psychothérapie et sociothérapie. Cependant, la chimiothérapie, à l'heure actuelle, reste symptomatique et la médication doit être poursuivie au long cours sous peine de voir survenir une reprise ou une aggravation des symptômes. Le pronostic à moyen et long terme dépend donc, dans une très large mesure de la bonne observance et de la bonne tolérance du traitement.

• **Hypothèses physiopathologiques de la schizophrénie** ^{36 37}

Depuis le début des années 1980 et la découverte des liens entre les troubles de la neurotransmission et la clinique, les hypothèses pharmacologiques tentent d'expliquer la clinique de la schizophrénie et l'impact des différents traitements. Par conséquent, même si la neurotransmission ne suffit pas à expliquer toute la clinique, elle permet à travers les consensus sur les hypothèses pharmacologiques de mieux comprendre cette affection invalidante. Les aspects neurobiologiques de la schizophrénie ont fait l'objet de nombreuses recherches et plusieurs théories ont été émises.

Depuis la découverte de la clozapine, la physiopathologie de la schizophrénie repose sur l'hypothèse d'un dysfonctionnement majeur des voies dopaminergiques mais aussi des systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques situés dans certaines régions cérébrales comme le système limbique, le cortex frontal, le noyau caudé et amygdalien. On ignore encore si la responsabilité du système sérotoninergique est directe, ou seulement par son action régulatrice de la dopamine et, si la noradrénaline a une action directe ou médiée par le système dopaminergique. L'implication de ces deux systèmes a été confirmée par des dosages post-mortem de sérotonine et de noradrénaline dans le cerveau, qui ont révélé des taux élevés chez les patients souffrant de schizophrénie par rapport à des témoins ^{38 39}.

Quatre voies dopaminergiques sont individualisées dans le cerveau humain ⁴⁰ :

- la voie nigrostriée assurant le contrôle moteur
 - tronc cérébral → noyaux gris centraux
 - la voie tubéro-infundibulaire assurant le contrôle endocrinien
 - hypothalamus → hypophyse
 - la voie mésocorticale :
 - tronc cérébral → cortex préfrontal
 - la voie mésolimbique :
 - tronc cérébral → système limbique
- } assurant les contrôles
} cognitifs et émotionnels

Cinq types de récepteurs dopaminergiques (D1 à D5) appartenant à la superfamille des récepteurs à 7 hélices transmembranaires couplés aux protéines G sont inégalement répartis dans ces 4 voies. L'augmentation du tonus dopaminergique dans la voie mésolimbique serait liée à l'apparition des symptômes positifs de la schizophrénie. La baisse du tonus

dopaminergique dans la voie mésocorticale serait à l'origine des symptômes négatifs⁴¹. En raison de l'existence d'une balance dopaminergique cortico-sous-corticale, cette hypodopaminergie préfrontale entraînerait une hyperdopaminergie sous-corticale. Ces mécanismes expliqueraient la coexistence des symptômes positifs et négatifs chez un même patient atteint de schizophrénie. Il faut donc agir sur ces 2 pôles de la transmission dopaminergique pour avoir une efficacité thérapeutique globale et adaptée à la physiopathologie^{42 43}.

• Mécanisme d'action du sertindole ^{44 45}

Le sertindole est un antagoniste de plusieurs types de récepteurs. Son affinité pour chaque récepteur a été déterminée *in vitro*, par des études de « binding » sur du cerveau de rat. Le sertindole a une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₂, sérotoninergiques 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} et pour les récepteurs α₁-adrénergiques. Son affinité est modérée pour les récepteurs D1 et D4 et faible pour les récepteurs 5-HT_{1A}, α₂-adrénergique, H1 et M1 (tableau 2) ^{45 46}.

Receptor	Clozapine	Risperidone	Olanzapine	Quétiapine	Sertindole	Ziprasidone
D ₁	53	21	10	390	12	9.5
D ₂	36	0.44	2.1	69	0.45	2.8
D ₄	50	16	28	1600	21	7.4
5-HT _{1A}	710	21	7100	>830	2200	37
5-HT _{2A}	4	0.39	1.9	82	0.20	0.25
5-HT _{2C}	5	6.4	2.8	1500	0.51	0.55
α ₁	3.7	0.69	7.3	4.5	1.4	1.9
α ₂	51	1.8	140	1100	280	390
H ₁	17	88	5.6	21	440	510
M ₁	0.98	>5000	2.1	56	260	>10 000

α = α-adrenergic receptors; D = dopaminergic receptors; H = histaminergic receptors; 5-HT = 5-hydroxytryptophan; M = muscarinic receptors.
^aKi values, nmol/L; smaller values indicate greater receptor affinity.

Tableau 2 : Constantes d'affinités (K_i, nmol/l) des antipsychotiques atypiques, obtenues *in vitro* ⁴⁶.

Les études de pharmacologie animale ont montré que le sertindole exerce une activité sélective dans certaines parties du cerveau. Il inhibe préférentiellement l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques ⁴⁵. Des doses 100 fois supérieures sont nécessaires pour inhiber l'activité des neurones dopaminergiques nigrostriataux.

Le profil neuropharmacologique antipsychotique du sertindole résulte ²⁸:

- d'une activité inhibitrice sélective des neurones dopaminergiques mésolimbiques par une action antagoniste sur les récepteurs centraux dopaminergiques D₂ postsynaptiques, expliquant son efficacité sur les signes positifs.
- d'une activité inhibitrice équivalente sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ et α₁-adrénergiques, expliquant son efficacité sur les signes négatifs.
- du respect de la transmission dopaminergique nigrostriée, expliquant la faible incidence d'effets extrapyramidaux.

• Propriétés thérapeutiques

Le terme neuroleptique signifie étymologiquement « qui prend le nerf ». Pour être appelé neuroleptique, un médicament doit répondre à la définition en 5 points énoncés par Delay et Deniker en 1957 ⁴⁷ :

- création d'un état d'indifférence psychomotrice
- efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation (action sédatrice)
- réduction progressive des troubles psychotiques aigus ou chroniques (action antipsychotique importante, action antidéficiente très faible)
- Actions sous corticales prédominantes
- Induction de syndromes extrapyramidaux et végétatifs

Depuis quelques années, les neuroleptiques ont pris la dénomination d'antipsychotiques car ils sont indiqués principalement dans le traitement des psychoses ⁴⁸. Les antipsychotiques d'apparition récente comme la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone et le sertindole ont pris la dénomination d'antipsychotiques « atypiques » du fait d'une action thérapeutique « atypique » par rapport aux molécules plus anciennes. Ils ne remplissent pas tous les critères et notamment le dernier point de la définition de Delay et Deniker.

Bien qu'il n'existe pas de définition universelle, un antipsychotique atypique est actuellement défini sur trois points ⁴⁹ :

- Efficacité importante et globale sur les symptômes négatifs et positifs de la schizophrénie
- Peu d'effets secondaires extrapyramidaux, de dyskinésies tardives, aux doses thérapeutiques
- Peu d'effets secondaires endocriniens, faible élévation de la prolactine

Cette atypicité peut être également vue en terme d'effets spécifiques sur certains récepteurs dans des régions bien spécifiques du cerveau ⁴⁹. En effet, les antipsychotiques atypiques sont des molécules « mixtes », antagonistes des récepteurs D2 et 5-HT_{2A} exerçant une action antidopaminergique moins forte que celle des antipsychotiques classiques.

Les interactions entre systèmes dopaminergiques et systèmes sérotoninergiques sont multiples et s'effectuent dans différentes régions cérébrales. Les voies sérotoninergiques exercent un effet inhibiteur sur les transmissions dopaminergiques par l'intermédiaire des

récepteurs 5-HT_{2A}. L'action antagoniste des antipsychotiques atypiques sur les récepteurs 5-HT_{2A} aura pour conséquence une levée du tonus sérotoninergique inhibiteur des systèmes dopaminergiques. Cette action module alors le blocage dopaminergique de l'antipsychotique ; le fonctionnement dopaminergique au niveau des voies mésocorticale et nigrostriée est alors facilité et permet de compenser le déficit en dopamine dans le cortex préfrontal^{40 50-53}. De nombreuses études chez l'animal ont permis de vérifier cette hypothèse mécanistique des antipsychotiques atypiques^{54 55}.

Au niveau clinique, cette modulation du blocage des voies dopaminergiques se traduit par une efficacité sur les symptômes négatifs de la maladie et empêche l'apparition d'effets secondaires extrapyramidaux et endocriniens (tableau 3)^{37 50}.

Voie dopaminergique	Hypothèse physiopathologique de la schizophrénie	Antipsychotiques classiques <i>Conséquence clinique</i>		Antipsychotiques atypiques <i>Conséquence clinique</i>	
Nigrostriée		D2 bloqués	Effets indésirables neurologiques	D2 protégés	Peu d'effets indésirables
Tubéro-infundibulaire		D2 bloqués	Effets indésirables endocriniens	D2 protégés	Peu d'effets indésirables
Mésocorticale	Hypodopaminergie	Peu changée	Signes négatifs peu changés	Corrigée	Signes négatifs corrigés
Mésolimbique	Hyperdopaminergie	Corrigée	Signes positifs corrigés	Corrigée	Signes positifs corrigés

Tableau 3: Comparaison des conséquences cliniques de l'action des antipsychotiques et des antipsychotiques atypiques³⁷.

Du fait de ses propriétés thérapeutiques et de son affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂, le sertindole est classé parmi les antipsychotiques atypiques. Il est efficace sur les symptômes positifs de la maladie comme sur les symptômes négatifs. Son action antiproductive permet une réduction des idées délirantes et des hallucinations par antagonisme sur le système dopaminergique. Son action désinhibitrice ou antidéficitaire permet une amélioration du contact avec autrui, de l'apragmatisme.

Contrairement aux autres antipsychotiques, il n'a pas d'effet sur les récepteurs muscariniques et histaminiques H₁ : ce qui se traduit par une absence d'effets anticholinergiques et d'action sédatrice. Un traitement par benzodiazépine peut être associé si nécessaire. Le sertindole n'induit pas de syndrome extrapyramidal ni d'hyperprolactinémie. Ceci permet une bonne tolérance au traitement et favorise son observance. Les conditions de vie sont meilleures pour le patient ce qui permet d'éviter les rechutes et les réhospitalisations⁵⁶.

I.1.4. Pharmacocinétique ^{44 57}

- **Absorption**

Le sertindole est bien absorbé par voie orale du fait de sa liposolubilité. Avec une biodisponibilité absolue d'environ 74% , la concentration plasmatique maximale est obtenue 10 heures environ après une administration unique. Cette absorption lente est probablement liée à la faible solubilité du sertindole dans l'eau. Les aliments et les antiacides contenant des sels d'aluminium et de magnésium ne modifient pas de manière cliniquement significative ses paramètres d'absorption.

- **Distribution**

D'après ses propriétés physico-chimiques, le sertindole possède un large volume apparent de distribution compris entre 20-40 l/kg après une administration répétée. La diffusion du sertindole et de ses deux principaux métabolites est bonne dans tous les tissus. Ce sont les tissus les plus richement vascularisés qui reçoivent la plus grande partie de la dose administrée : foie, poumon, rein, cerveau (tableau 4) ⁵⁸.

Tissus	Ratio $[C]_{\text{tissulaire}} / [C]_{\text{plasmatique}}$		
	Sertindole	Déhydrosertindole	Norsertindole
Foie	27,7	22,3	75,6
Poumon	47,2	nq	359,1
Cerveau	6,7	nq	9,4
Muscle squelettique	5,2	nq	16,7

Tableau 4 : Distribution tissulaire du sertindole et de ses principaux métabolites après 21 jours d'administration de 2 mg/kg/j de sertindole marqué au carbone 14 chez le rat ⁵⁸.

nq =non quantifiable

Environ 99,5% du sertindole est lié aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine et à la α 1-glycoprotéine acide. Les concentrations plasmatiques de sertindole à l'état d'équilibre se situent entre 56 et 83 ng/ml pour une dose de 20 mg/j. Le sertindole pénètre dans les globules rouges avec un rapport sang/plasma de 1. Il traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire.

- **Métabolisme**

Le sertindole, en tant que molécule basique très lipophile ne peut être éliminé tel quel dans les urines. Il est métabolisé par les cytochromes hépatiques P450 2D6 et 3A4 en deux molécules, identifiées dans le plasma humain : il y a formation de déhydrosertindole par oxydation de l'anneau imidazolidinone (2D6) et formation de norsertindole par N-désalkylation (3A4). A l'état d'équilibre, les concentrations de déhydrosertindole et de norsertindole sont respectivement, d'environ, 80% et 40% de celles de la molécule mère.

L'activité du sertindole est principalement due à la molécule mère. Le déhydrosertindole a une activité pharmacologique moindre, même si des études de binding *in vitro* ont montré des affinités similaires à celles du sertindole au niveau des différents récepteurs. Des résultats d'analyse pharmacocinétique/pharmacodynamie suggèrent que ce métabolite ne contribue pas à l'efficacité antipsychotique du sertindole.

- **Elimination**

Le sertindole et ses métabolites sont éliminés très lentement. La demi-vie moyenne terminale d'élimination du sertindole est d'environ 3 jours (60-70h)⁵⁹. Ainsi, le temps pour atteindre l'état d'équilibre est compris entre 2 et 3 semaines après le début du traitement. Cette longue demi-vie permet une administration journalière, ce qui est un avantage par rapport à la rispéridone ou à l'olanzapine qui doivent être administrées 2 à 3 fois par jour.

Environ 4% de la dose sont éliminés par les urines sous forme inchangée (<1%) et sous forme de métabolites. L'excrétion fécale est la voie principale d'élimination. En cas d'administration réitérée, la clairance du sertindole atteint en moyenne 14 l/h. La présence d'un cycle entéro-hépatique pour le sertindole peut contribuer au Tmax long (10h).

La variabilité interindividuelle modérée de la pharmacocinétique du sertindole est liée au polymorphisme du cytochrome P450 2D6. Chez les patients présentant un déficit de cette enzyme hépatique, les clairances du sertindole sont la moitié ou le tiers de celles observées chez les métaboliseurs rapides. Pour cette raison, les taux plasmatiques chez les métaboliseurs lents seront 2 à 3 fois supérieurs aux valeurs habituelles. Ce phénomène n'est pas rare puisque 10% de la population caucasienne sont des métaboliseurs lents.

La pharmacocinétique du sertindole et de ses métabolites n'est pas modifiée par l'âge et le sexe, ni lors d'insuffisance rénale⁶⁰. Elle l'est cependant, en cas d'insuffisance hépatique avec une clairance totale qui est diminuée de moitié.

Pour un patient donné, la concentration plasmatique du sertindole n'est pas prédictive de son efficacité. L'ajustement posologique sera individuel et basé sur l'efficacité et la tolérance clinique.

1.1.5. Thérapeutiques^{44 61}

• Indication & Efficacité

Le sertindole est indiqué dans le traitement de la schizophrénie. Pour des raisons de tolérance cardiovasculaire, il doit être uniquement prescrit chez les patients ayant présenté une intolérance à au moins un autre médicament antipsychotique. Il ne doit pas être utilisé en traitement d'urgence pour le soulagement rapide des symptômes chez les patients en situation de crise.

Quatre études contrôlées randomisées en double-aveugle⁶²⁻⁶⁵ ont été menées en Europe et aux Etats-Unis pour comparer l'efficacité du sertindole avec un antipsychotique classique, l'halopéridol. Sur un total de 1772 patients schizophrènes hospitalisés, le sertindole a été aussi efficace que l'halopéridol dans le traitement des symptômes positifs (85 à 90% de répondeurs) et l'incidence des effets extrapyramidaux est significativement plus faible. L'efficacité paraît dose dépendante et la posologie efficace semble être de 20 mg/jour. Le sertindole à forte dose (20mg/jour) a une efficacité supérieure à l'halopéridol pour les symptômes négatifs. Les études cliniques en double-aveugle *versus* placebo montre que^{64 65} l'incidence des effets secondaires extrapyramidaux chez les patients sous sertindole est comparable à celle chez les patients sous placebo.

- **Posologie et schémas d'administration**

Le sertindole est commercialisé sous la forme d'un comprimé enrobé, à différents dosages (4, 8, 12, 16, 20 et 24 mg). Il s'administre par voie orale, une fois par jour.

Instauration du traitement :

Chez tous les patients, le traitement par sertindole doit débuter à la dose de 4mg par jour. La dose doit être augmentée par paliers de 4 mg tous les 4 à 5 jours jusqu'à atteindre la dose d'entretien journalière optimale comprise entre 12 et 20 mg. En cas d'interruption du traitement de plus d'une semaine, il faut procéder à une réintroduction par paliers.

Il faut attendre 2 semaines de traitement avant de voir apparaître une efficacité⁶⁴.

Traitement d'entretien :

En fonction de la réponse individuelle du patient, la posologie peut être augmentée au maximum jusqu'à 20 mg par jour. Exceptionnellement, une posologie maximale de 24 mg par jour peut être envisagée, bien que les études cliniques n'aient pas montré, de manière constante, une plus grande efficacité pour des posologies supérieures à 20 mg et que l'intervalle QT peut être augmenté aux posologies les plus élevées. On recherchera la posologie minimale efficace pour le confort du patient et l'observance à long terme.

1.1.6. Effets indésirables et surdosage^{44 66}

Le sertindole induit des effets indésirables variés, centraux et périphériques, du fait de son action pharmacologique au niveau des récepteurs dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques (tableau 5). Certains effets comme l'hypotension orthostatique apparaissent en début de traitement et disparaissent ensuite malgré la poursuite du traitement.

L'action antagoniste sur les récepteurs α_1 -adrénergiques a pour conséquences l'apparition d'une rhinite, d'une sécheresse buccale, d'une hypotension orthostatique et d'un trouble de l'éjaculation. Lors des essais cliniques, des études comparatives entre le sertindole l'halopéridol et le placebo montrent que l'incidence des troubles extrapyramidaux sous sertindole est comparable à celle observé sous placebo. De plus, l'avantage du sertindole par rapport à l'halopéridol est qu'il n'induit ni hyperprolactinémie, ni sédation, ni effets anticholinergiques, aux doses thérapeutiques^{64 65}. Cependant, comme la plupart des antipsychotiques classiques et atypiques, le sertindole est capable d'allonger l'intervalle QT à l'ECG. Cet effet apparaît dose et concentration dépendant.

Troubles	Fréquence
Rhinite, congestion nasale	> 10% très fréquent
Troubles de l'éjaculation (diminution du volume de l'éjaculat)	1-10% fréquent
Vertiges, paresthésies	1-10%
Bouche sèche	1-10%
Hypotension orthostatique	1-10%
Prise de poids	1-10%
Œdèmes périphériques	1-10%
Dyspnée	1-10%
Allongement de l'intervalle QT	1-10%
Hématurie, leucocyturie	1-10%
Torsades de pointes	0,1-1% peu fréquent
Hyperglycémie	0,1-1%
Syncope, convulsion, troubles moteurs	0,1-1%

Tableau 5: Les effets indésirables du sertindole et leur fréquence observés au cours des études cliniques⁴⁴.

Le nombre de surdosages aigus observés avec le sertindole est limité. Des cas mortels ont été décrits. Cependant, des patients ayant ingéré des prises estimées jusqu'à 840 mg ont guéri sans séquelle. Au cours des surdosages, ont été décrits une somnolence, un ralentissement de l'élocution, une tachycardie, une hypotension et un allongement transitoire de la durée du QT. Des cas de torsades de pointes ont été rapportés, souvent lors d'une association avec un autre médicament connu pour induire ces arythmies.

Lors d'un surdosage, il faut surveiller les voies respiratoires et maintenir une oxygénation adéquate. Un monitoring continu de l'électrocardiogramme et des signes vitaux doit être mis en place immédiatement. En cas d'allongement de l'intervalle QT, il est recommandé de poursuivre un monitoring continu jusqu'à sa normalisation. Une administration de charbon actif et un traitement par laxatifs doivent être envisagés. Il faut traiter l'hypotension et le collapsus cardio-vasculaire par des mesures appropriées comme l'administration de solutés intraveineux.

I.1.7. Contre-indications et précautions d'emploi ⁴⁴

Depuis la réintroduction du sertindole sur le marché, de nouvelles contre-indications relatives à sa cardiotoxicité ont été ajoutées.

Le sertindole est contre-indiqué :

- en cas d'hypersensibilité à la molécule ou à l'un des excipients,
- chez les patients ayant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie non corrigées,
- chez les patients ayant des antécédents de pathologies cardio-vasculaires avérées, d'insuffisances cardiaques congestives, d'hypertrophie cardiaque, d'arythmies ou de bradycardie (< 50 battements/min),
- chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital ou acquis, des antécédents familiaux
- en cas d'insuffisance cardiaque et hépatique sévère
- en cas d'association avec un médicament majorant le risque cardiaque (cf interactions médicamenteuses)
- en cas d'association avec des médicaments inhibant son métabolisme (cf interactions médicamenteuses).
- en cas d'épilepsie, de maladie de parkinson

L'instauration du traitement par palier est nécessaire pour éviter l'apparition d'épisodes d'hypotension orthostatique et de tachycardie sinusale réactionnelle liés aux propriétés α 1-bloquantes du sertindole et du déhydrosertindole. Il est ainsi recommandé de surveiller la pression artérielle des patients au cours de cette période.

En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, une instauration posologique plus lente et une dose d'entretien plus faible sont requises.

- **Précautions au niveau cardio-vasculaire** ⁴⁴

Les études cliniques ont montré que le sertindole provoque un allongement de l'intervalle QT plus important que certains autres antipsychotiques. Cette modification électrophysiologique cardiaque peut faciliter l'apparition d'arythmies pouvant dégénérer en tachycardies ventriculaires potentiellement fatales. Une surveillance électrocardiographique est donc obligatoire.

Un électrocardiogramme (ECG) doit être pratiqué avant le début du traitement : si l'intervalle QTc est > 450 msec chez l'homme ou > 470 msec chez la femme, le sertindole est contre-indiqué. L'ECG doit être pratiqué idéalement le matin. Il est préférable d'utiliser les formules de Bazett ou de Fridericia pour le calcul du QT corrigé (QTc) qui tient compte de la fréquence cardiaque.

Un nouvel ECG doit être fait à l'état d'équilibre soit approximativement après 3 semaines de traitement ou lorsque la posologie de 16 mg par jour est atteinte. Pendant le traitement d'entretien, un ECG sera réalisé à 6 semaines de traitement puis à 6 mois et à 1 an. Il devra également être pratiqué avant et après toute augmentation de posologie et en cas d'association avec un médicament susceptible d'augmenter ses concentrations plasmatiques.

Si un QTc supérieur à 500 msec est observé sous sertindole, il est recommandé d'interrompre le traitement. En cas de palpitations, de convulsions ou d'une syncope pouvant suggérer la survenue d'une arythmie, un bilan incluant un ECG doit être réalisé en urgence. La kaliémie et la magnésémie doivent être mesurées chez les patients à risque de troubles électrolytiques significatifs (vomissements, diarrhée, traitement par un diurétique non-épargneur de potassium) et ce, avant de débiter le traitement par sertindole. L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doivent alors être corrigées.

I.1.8. Interactions médicamenteuses ⁴⁴

• Interactions pharmacodynamiques

Le risque de troubles du rythme cardiaque liés à l'allongement de l'intervalle QT peut être majoré par l'existence d'un trouble cardiaque préexistant (syndrome de QT long congénital, bradycardie), d'un trouble métabolique (hypokaliémie, hypomagnésémie) et par de nombreuses interactions médicamenteuses. Trois mécanismes d'interactions médicamenteuses pharmacodynamiques sont à considérer en cas d'association avec des médicaments :

- allongeant l'intervalle QT
- bradycardisant
- hypokaliémiant

Ainsi, les médicaments cités dans le tableau 6 sont contre-indiqués.

Antiarythmiques	Quinidine, hydroquinidine, disopyramide, procaïnamide, propafénone, flécaïne, sotalol, amiodarone
Diurétiques hypokaliémiants	Furosémide, hydrochlorothiazide, indapamide
Anti-infectieux	Imidazolés (itraconazole, kétoconazole), quinine, chloroquine, halofantrine, pentamidine, macrolides (erythromycine IV)
Antihistaminiques	Terfénadine, astémizole (retiré du marché) mizolastine, fexofénadine
Psychotropes	Antidépresseurs imipraminiques, lithium, antipsychotiques (thioridazine...)
Antimitotiques	Doxorubicine, zorubicine
Autres	Cisapride

Tableau 6 : liste non exhaustive des médicaments dont l'association peut potentialiser le risque de troubles du rythme ⁴⁴.

• Interactions pharmacocinétiques

Le sertindole étant largement métabolisé par les isoenzymes 2D6 et 3A4 du système du cytochrome P450 hépatique, des interactions d'ordre pharmacocinétique sont possibles avec certains médicaments. En effet, ces deux isoenzymes peuvent être inhibés ou induits par de nombreux médicaments y compris les médicaments psychotropes. Le résultat d'une inhibition enzymatique sera d'augmenter la concentration plasmatique de sertindole, pouvant alors majorer le risque d'apparition de troubles du rythme qui est dose dépendant. Le résultat d'une induction enzymatique sera de diminuer la concentration plasmatique du sertindole pouvant conduire à une inefficacité du traitement. Dans les deux cas, il convient d'adapter la posologie.

CYP2D6 :

Les concentrations plasmatiques de sertindole sont multipliées par 2 ou 3 et la clairance totale est diminuée de moitié, chez des patients traités simultanément par de la fluoxétine ou de la paroxétine (puissants inhibiteurs du CYP2D6). Aussi des doses d'entretien plus faibles de sertindole peuvent s'avérer nécessaires. D'autres inhibiteurs potentiels du CYP2D6 comme la sertraline et les antidépresseurs tricycliques ne semblent pas influencer les concentrations plasmatiques de sertindole. Des études *in vitro* ont montré que des doses élevées de sertindole et de ses principaux métabolites inhibent faiblement l'activité du CYP2D6.

CYP3A4 :

Une augmentation des concentrations plasmatiques de sertindole a été enregistrée avec l'érythromycine, le kétoconazole et l'itraconazole (puissants inhibiteurs du CYP3A4). Des précautions d'utilisation sont à prendre, en cas d'association avec les antiprotéases et la cimétidine. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, l'effet inhibiteur pourrait être plus important car le métabolisme du sertindole par les 2 isoenzymes (2D6 et 3A4) sera affecté. Ainsi, l'association du sertindole à des inhibiteurs du CYP 3A4 est contre-indiquée en raison d'une possible augmentation des taux de sertindole.

Le métabolisme du sertindole est significativement augmenté par les inducteurs enzymatiques des cytochromes, notamment la carbamazépine et la phénytoïne, qui peuvent réduire la concentration plasmatique du sertindole d'un facteur de 2 à 3 et doubler sa clairance totale.

En résumé, par rapport aux antipsychotiques classiques, ce nouvel antipsychotique atypique a pour avantage de traiter tous les types de schizophrénie (des symptômes productifs aux symptômes les plus déficitaires) sans induire de sédation, ni de syndrome extrapyramidal ni d'effet sur la sécrétion de prolactine. Au regard des effets indésirables invalidants des antipsychotiques classiques, le sertindole fait partie des nouvelles thérapeutiques permettant aux patients schizophrènes de mieux vivre leur traitement, de faciliter une meilleure observance et de mieux vivre avec leur maladie. En effet, une bonne observance permet de diminuer la fréquence des rechutes et des décompensations et permet donc de diminuer le nombre d'hospitalisation. Cependant, le sertindole fait partie des antipsychotiques qui allonge le plus l'intervalle QTc des patients.

Dans le chapitre suivant, après un état des connaissances sur la cardiotoxicité des antipsychotiques au plan épidémiologique et mécanistique, les effets du sertindole au niveau cardio-vasculaire seront présentés.

I.2. La cardiotoxicité des antipsychotiques

D'après les données de la littérature qu'ils soient classiques ou atypiques, les antipsychotiques sont connus pour allonger l'intervalle QT à l'électrocardiogramme. Ces modifications électrophysiologiques peuvent ainsi s'aggraver et provoquer des torsades de pointes qui disparaissent spontanément mais, lorsqu'elles persistent, peuvent dégénérer en fibrillation ventriculaire et mort subite.

1.2.1. Rappels : allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes

Un électrocardiogramme normal est représenté sur la Figure 2. Il enregistre les impulsions électriques qui déclenchent les contractions cardiaques. L'axe des abscisses correspond au temps et l'axe des ordonnées à la tension du courant. Le tracé de base de l'ECG se compose de trois déflexions, l'onde P, le complexe QRS, l'onde T et de trois intervalles PR, ST et QT.

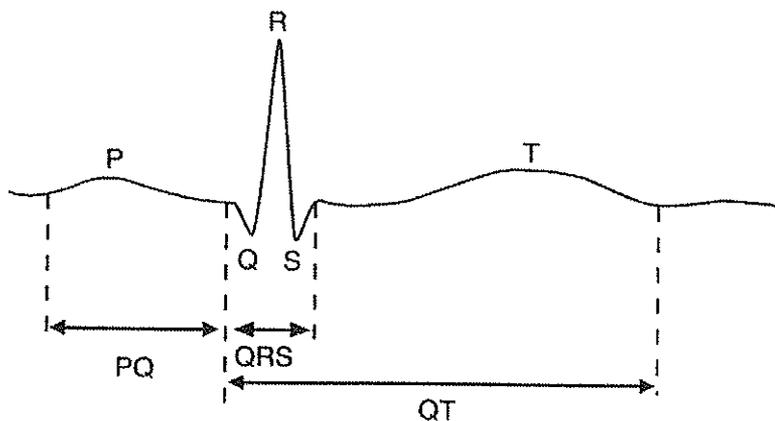


Figure 2: Aspect électrocardiographique normal, tracé de base.

L'onde P représente la propagation de l'activité électrique à travers le myocarde auriculaire. C'est une onde de dépolarisation auriculaire, née du nœud sinusal, qui se propage dans les oreillettes et provoque leur contraction. Sa durée est inférieure à 120 ms. **Le segment PR** est isoélectrique. Il dure entre 120 à 200 ms et fait référence au temps de conduction auriculo-ventriculaire. **Le complexe QRS** représente la propagation de l'activité électrique à travers le myocarde ventriculaire. Il correspond à la dépolarisation des ventricules et à leur contraction. Sa durée est inférieure à 100 ms. **Le segment ST** fait suite au QRS : il est représentatif de l'état de dépolarisation complète des ventricules.

L'intervalle QT représente l'activité électrique ventriculaire. Il se situe entre le début de la dépolarisation ventriculaire (début de QRS) et la fin de la repolarisation ventriculaire (fin de l'onde T). **L'onde T** correspond à la repolarisation des ventricules.

La durée de l'intervalle QT est fonction de la fréquence cardiaque. L'intervalle QT s'allonge en cas de bradycardie. C'est pourquoi, il est préférable de calculer le QT corrigé (QTc) selon la formule de Bazett ⁶⁷:

$$\text{QTc} = \text{QT} / \sqrt{\text{RR}}$$

(ms) (ms) (s)

RR désigne la durée du cycle cardiaque et se mesure du sommet de l'onde R d'un complexe ventriculaire au sommet du complexe ventriculaire suivant.

La limite supérieure de l'intervalle QT corrigé est de 390 ms chez l'homme et de 440 ms chez la femme à la fréquence de 60 battements par minute ^{68 69}. On considère que le QTc devient pathologique à partir de 440 ms et qu'il existe alors un risque augmenté d'arythmie, lorsque le QTc est supérieur à 500 ms ou lorsqu'il s'allonge de plus de 10% par rapport à un tracé antérieur ⁷⁰.

L'allongement de l'intervalle QT, appelé syndrome du QT long a plusieurs origines, congénitales ou acquises. Le syndrome du QT long congénital, (SQTL) d'origine génétique a une prévalence estimée à 1/7000 individus ⁷¹. La forme à transmission autosomique dominante définie comme le syndrome de Romano-Ward, représente 90% des SQTL. Cette maladie est due à des mutations sur des gènes, créant des anomalies au niveau des canaux ioniques responsables du potentiel d'action de la membrane myocardique. Il en résulte soit une augmentation des courants ioniques entrants (Na⁺) soit une diminution des courants sortants (K⁺), ce qui allonge le temps de la repolarisation de la cellule et par conséquent l'intervalle QT.

Le syndrome du QT long acquis ^{72 73} peut être provoqué lors de plusieurs circonstances :

- au cours d'une bradycardie, une cardiomyopathie.
- au cours de troubles électrolytiques : hypokaliémie et hypomagnésémie induits par des vomissements, une anorexie, une diarrhée, une prise de laxatifs, de diurétiques ou d'alcool.
- Au cours de troubles neurologiques : encéphalite hémorragie méningée, traumatisme cérébral.
- Avec certains médicaments : il n'existe pas de liste exhaustive car celle-ci s'allonge chaque année (tableau 7).

Class	Drug	TdP reported
Anti-arrhythmic drugs	Ajmaline	+
	Almokalant	+
	Amiodarone	+
	Aprinidine	+
	Azimilide	+
	Bretylium	+
	Clofilium	+
	Dofetilide	+
	Disopyramide	+
	Ibutilide	+
	N-acetyl-procainamide	+
	Procainamide	+
	Propafenone	+
	Quinidine	+
	Sematilide	+
	D,L-sotalol, D,S-sotalol	+
Vasodilators/anti-ischemic agents	Bepridil	+
	Lidoflazine	+
	Prenylamine	+
	Papaverine	+
	(intracoronary)	
Psychiatric drugs	Amitriptyline	+
	Clomipramine	
	Cloral hydrate	+
	Chlorpromazine	+
	Citalopram	+
	Desipramine	+
	Doxepin	+
	Droperidol	+
	Fluphenazine	
	Haloperidol	+
	Imipramine	+
	Lithium	+
	Maprotiline	+
	Mesoridazine	
	Nortriptyline	
	Pericycline	
	Pimozide	+
	Prochlorperazine	
	Sertindole	+
	Sultopride	+
Thioridazine	+	
Timiperone	+	
Trifluoperazine		
Zimeldine	+	
Antimicrobial and antimalarial drugs	Amantadine	+
	Clarithromycin	+
	Chloroquine	+
	Cotrimoxazole	+
	Erythromycin	+
	Grepafloxacin	+
	Halofantrine	+
	Ketoconazole	
	Pentamidine	+
	Quinine	+
	Spiramycine	+
	Sparfloxacin	+
Anti-histaminics	Astemizole	+
	Diphenhydramine	+
	Ebastine	
	Hydroxyzine	
	Terfenadine	+
Miscellaneous drugs	Budipine	+
	Cisapride	+
	Probucol	+
	Terodiline	+
	Vasopressine	+

Tableau 7: Liste des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT à l'ECG ¹³.

Du point de vue clinique, l'allongement de l'intervalle QT peut passer inaperçu chez les patients. Le seul moyen de le détecter est de réaliser un électrocardiogramme. Le problème en cas d'allongement de l'intervalle QT, c'est qu'il peut se compliquer en troubles du rythme ventriculaires graves, à titre d'épisodes intermittents de torsades de pointes, pas toujours symptomatiques. Les torsades de pointes se traduisent par un aspect électrocardiographique particulier : les complexes QRS présentent un aspect de torsion, d'ondulation autour de la ligne isoélectrique à l'ECG (Figure 3).

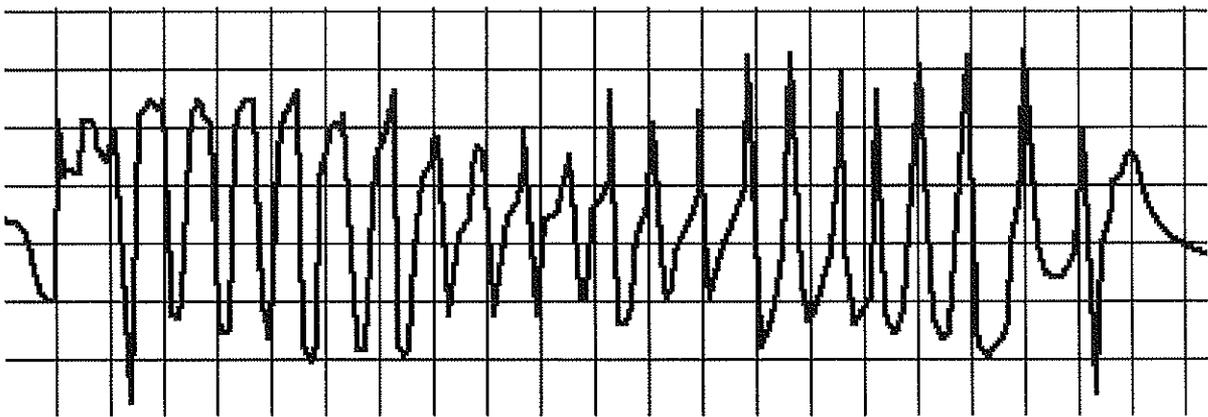


Figure 3: Aspect électrocardiographique des torsades de pointes.

Bien qu'habituellement spontanément réversibles (en quelques dizaines de secondes), les torsades de pointes peuvent entraîner lorsqu'elles se prolongent, une inefficacité hémodynamique avec une chute du débit cardiaque et une syncope voire la mort du patient par arrêt cardiovasculaire ou peuvent dégénérer en fibrillation ventriculaire potentiellement mortelle. Dans ces deux cas, il s'agit d'une mort cardiaque subite ⁷⁴. La fibrillation ventriculaire est une excitation anarchique du myocarde ventriculaire. En effet, chaque fibre va se contracter par elle-même indépendamment des autres, ce qui retire toute efficacité mécanique à l'activité des ventricules qui n'exercent plus de contraction systolique coordonnée entraînant ainsi un arrêt circulatoire et la mort.

I.2.2. Épidémiologie des troubles cardiovasculaires et schizophrénie

I.2.2.1. Surmortalité dans la population de patients schizophrènes

Plusieurs études ont montré que le taux de mortalité toute cause confondue, chez les patients schizophrènes était trois fois plus élevé, que celui de la population générale ^{6 12}. D'après une analyse rétrospective menée auprès de 3623 schizophrènes au Canada, l'espérance de vie de cette population est 20% plus faible que celle de la population générale ⁸.

Cette augmentation de la mortalité peut être liée à la schizophrénie soit ⁷⁵:

- de manière indirecte par un mode de vie favorisant certaines affections somatiques comme une mauvaise hygiène alimentaire, l'alcoolisme ou la toxicomanie.
- de manière plus directe par un comportement suicidaire.

Les suicides représentent la première cause de décès chez les schizophrènes, avec un taux 20 fois plus élevé par rapport à la population générale ^{8 75 76 77}.

En dehors de ces morts dites violentes, 60% des causes de décès sont d'origine naturelle ^{6 12}.

On en distingue trois groupes principaux :

- les maladies de l'appareil circulatoire : 1^{ère} cause de mort naturelle ^{6 8 12 78 79}
- les maladies de l'appareil respiratoire, les maladies infectieuses et endocriniennes
- les tumeurs digestives et pulmonaires

Cette hiérarchie est retrouvée dans plusieurs études menées dans différents pays ^{6 8 80 81}.

I.2.2.2. Excès de mortalité cardiovasculaire et schizophrénie

Des études de cohortes de patients schizophrènes ont rapporté une mortalité d'origine cardiovasculaire plus élevée dans cette population. Pour certains auteurs, cet excès de mortalité cardiovasculaire pourrait être attribué, tout au moins en partie, à l'utilisation d'antipsychotiques ^{6-8 78-79}.

En 2002, l'étude d'Hennessy portant sur 12 500 personnes, indique que le risque relatif d'arrêt cardiaque et d'arythmie ventriculaire est de 1,7 à 3,2 fois plus élevé chez des patients traités par ces molécules ⁸². Cette augmentation de la mortalité est à mettre en parallèle avec l'existence de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire fréquents dans cette population tel que le tabagisme, une mauvaise hygiène alimentaire, la sédentarité, une prise de poids et la prévalence plus importante des conduites addictives (alcool, stupéfiants..). Néanmoins, la jeunesse de ces patients, 37 à 62% des cas ayant moins de 49 ans, va à l'encontre des facteurs de risque pour le développement d'une maladie circulatoire ^{9 78 81}.

I.2.2.3. Excès de morts subites et schizophrénie

Selon l'OMS, la mort subite est une mort naturelle, inattendue, qui survient instantanément ou dans les 24h suivant le début des signes cliniques. A côté des causes neurologiques, l'étiologie cardiaque représenterait 40 à 70% des cas. Parmi les causes cardiaques, on retrouve l'allongement de l'intervalle QT en 2^{ème} position par ordre de fréquence derrière la fibrillation ventriculaire avec insuffisance coronarienne ⁸³.

D'après certaines études, les morts subites sont plus fréquentes dans les populations psychiatriques que dans la population générale ^{82 84 85}. Ces morts subites inexplicées ont paru plus fréquentes à certains cliniciens, à partir des années 60, dès l'introduction des premiers antipsychotiques largement utilisés et souvent à très fortes doses ^{9 86 87 88}. Le premier cas a été rapporté en 1963 avec la thioridazine, deux ans avant les premières descriptions de cas de torsades de pointes ⁸⁹. Que ce soit à dose thérapeutique ou lors d'un surdosage, la plupart des molécules sont impliquées. Tout d'abord, ce fut le groupe des phénothiazines ^{9 88 90-93} puis celui des butyrophénones ⁴ et des benzamides. Même les antipsychotiques atypiques ne sont pas épargnés ^{94 95}. Dans certains cas, les antipsychotiques ne semblaient pas incriminés mais dans d'autres, ils apparaissaient comme étant un facteur causal. Peu d'études ont été réalisées pour évaluer le lien entre ces morts subites inexplicées et les antipsychotiques. Les trois

études suivantes indiquent une association entre l'utilisation de ces médicaments et la survenue de morts subites mais aucune ne prouve de relation causale.

En 1991, une étude Finlandaise a extrait d'un registre toutes les autopsies médico-légales pour mort subite (24 158 cas) réalisées en Finlande sur une période de trois ans. Tous les cas de mort subite inexplicée à l'autopsie, chez des patients traités par antipsychotiques ou antidépresseurs ont été retenus, soit 49 décès. La prise d'une phénothiazine à dose thérapeutique a été retrouvée dans 46 cas, dont la thioridazine dans la moitié des cas. Cette étude montre une association significative entre des morts subites inexplicées et la thioridazine ⁴.

En 2001, Ray a mené une étude rétrospective sur la survenue de morts subites cardiaques chez 481 744 personnes pendant 6 ans, dans le Tennessee. Cette étude n'inclut pas les antipsychotiques atypiques, non commercialisés pendant la période étudiée (1988-1993). 1487 cas de morts subites cardiaques ont été répertoriés. Le taux de mort subite cardiaque est 2,39 fois plus élevé chez ceux ayant pris des phénothiazines que chez les non traités. De plus, ils ont étudié au sein de patients atteints de maladie cardiovasculaire, l'effet de l'association entre la prise d'antipsychotique à dose modérée et les cas de morts subites. Dans cette cohorte, l'incidence de mort subite cardiaque chez les patients sous antipsychotiques était d'au moins 60% supérieure à celle des patients non traités ⁵.

En 1998, une équipe Australienne montre que le taux de morts subites est 5 fois supérieur chez les patients ayant des antécédents psychiatriques. Cependant, ce taux ne trouve pas une explication suffisante par les facteurs de risques cardiaques ⁸⁵. D'autres facteurs semblent également impliqués. En effet dans différentes études, des patients jeunes sans antécédents pathologiques cardiaques et sans facteurs de risques cardiovasculaires, ont présenté des cas de mort de subite ^{96 97}. Or ces patients étaient traités par des antipsychotiques ce qui a amené les psychiatres à suspecter la responsabilité des antipsychotiques dans ces morts subites inexplicées ^{1-3 5 13 98-101}. Certains détails tel que le lien entre le début du traitement et la mort ou le manque de facteur de risque cardiovasculaire, impliquent fortement l'antipsychotique comme facteur principal ou au moins comme cofacteur dans la survenue de ces décès.

I.2.2.4. Modifications électrophysiologiques, arythmies et schizophrénie

Plusieurs cas d'arythmies appelées torsades de pointes, survenant chez des patients traités par des antipsychotiques ont été rapportés^{94 102-105}. L'apparition de ces arythmies serait liée à la capacité qu'ont les antipsychotiques à modifier l'électrophysiologie cardiaque des patients, ce qui se traduit par un allongement de l'intervalle QT, à l'ECG^{14 98 106 107}.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT suivi ou non de torsades de pointes ont été notifiés aux doses thérapeutiques mais plus fréquemment avec des posologies élevées voire au cours d'overdoses¹⁰ pour la plupart des antipsychotiques :

- les phénothiazines avec en particulier la thioridazine^{87 108 109}
- les butyrophénones avec l'halopéridol^{104 110-112}, le dropéridol⁹⁸
- les benzamides avec le sultopride^{113 114}, l'amisulpride¹¹⁵
- les antipsychotiques atypiques :
 - o la clozapine^{116 117},
 - o la rispéridone^{2 100 118-120},
 - o l'olanzapine¹¹,
 - o la ziprasidone^{11 121}
 - o la quétiapine^{11 122 123}
 - o le sertindole^{124 125}

Trois études ont été menées en clinique pour comparer l'intervalle QT des patients traités par des antipsychotiques par rapport à celui de témoins. Elles montrent un allongement de l'intervalle QT pour la plupart des patients sous traitement antipsychotique par rapport aux témoins et un effet dose-dépendant^{2 10 14}.

En 1996, Warner et al ont enregistré des ECG systématiques chez 111 patients recevant divers antipsychotiques, depuis moins de 4 semaines et chez 42 patients non traités. Un allongement significatif du QTc (>420ms) avec un effet dose a été observé dans 23% des cas traités contre 2% chez les témoins¹⁰.

Dans l'étude épidémiologique descriptive de Reilly, un QTc anormal (>456ms) est présent chez 8% des 495 patients traités. Certains antipsychotiques ont paru plus impliqués tel que la thioridazine et le dropéridol. Une corrélation statistiquement significative est apparue

entre la prévalence de l'allongement de l'intervalle QT et la prise d'antipsychotique de façon dose-dépendante.

Tous ces cas publiés d'allongement de l'intervalle QT impliquant la plupart des antipsychotiques ont fait suspecter une origine iatrogène aux morts subites inexplicées et à l'augmentation de la mortalité d'origine cardiovasculaire chez les patients schizophrènes traités par ces médicaments.

I.2.3. Mécanisme de prolongation de l'intervalle QT et torsades de pointes

I.2.3.1. Rappel sur les courants ioniques transmembranaires et le potentiel d'action cardiaque ¹²⁶

Le rythme cardiaque physiologique consiste en une succession d'impulsions électriques qui naissent au niveau du nœud sinusal et se propagent jusqu'aux fibres de Purkinje de la paroi ventriculaire par l'intermédiaire du nœud auriculo-ventriculaire et du faisceau de His. C'est au niveau des fibres de Purkinje que sont présentes les cellules myocardiques responsables de la contraction du cœur. A l'état de repos, ses cellules sont chargées négativement à -85mV . Lorsqu'elles sont stimulées électriquement, elles se dépolarisent et se contractent. Le potentiel d'action cardiaque (PA) est généré par le mouvement transmembranaire de différents ions dans la cellule myocardique.

Il se déroule en 5 phases (figure 4) :

- phase 0 : entrée rapide de sodium par le canal I_{Na} \Rightarrow dépolarisation de la membrane
- phase 1 : sortie transitoire de potassium par le canal I_{to} \Rightarrow repolarisation vers 0mV
- phase 2 : balance entre l'entrée de calcium (I_{Ca}) et la sortie de potassium \Rightarrow plateau
- phase 3 : sortie rapide de potassium (I_{Kr}) \Rightarrow repolarisation de la membrane et sortie lente de potassium (I_{Ks})
- phase 4 : sortie de potassium (I_{K1}) maintenant le potentiel

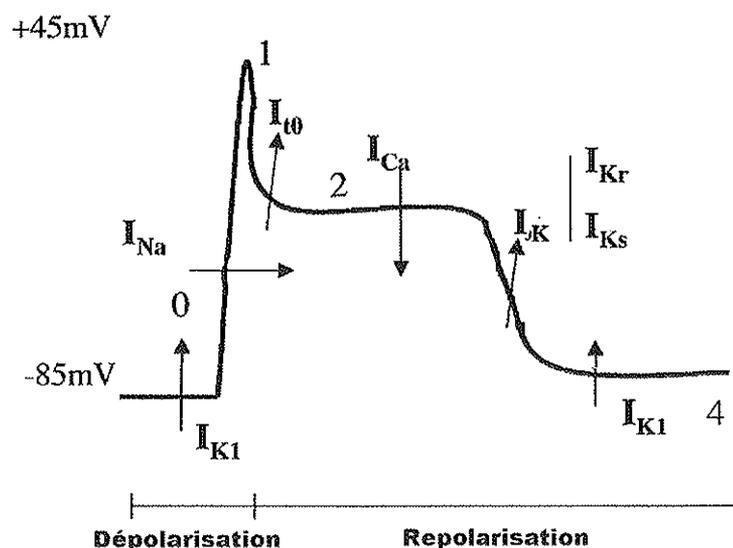


Figure 4: Potentiel d'action cardiaque

Sur l'électrocardiogramme, la phase 0 correspond à l'ensemble QRS, la phase 2 au segment QT et la phase 3 à l'onde T.

La plupart des canaux ioniques responsables du potentiel d'action ont une activité dépendante du voltage de la membrane cellulaire. Les gènes codant ces différents canaux ont été identifiés.

I.2.3.2. « des canaux potassiques aux torsades de pointes » ¹¹³

Le mécanisme par lequel les antipsychotiques prolongent l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme est encore mal connu. Ils inhiberaient par une action antagoniste, les canaux potassiques membranaires (I_{Kr}) de la cellule myocardique. Cette action entraînerait une diminution de la sortie de potassium, et donc une repolarisation plus lente des cellules ce qui allonge la durée du potentiel d'action et par conséquent la durée de l'intervalle QT. Ce phénomène facilite la réactivation des canaux calciques pendant les phases 2 et 3. Des oscillations du potentiel de membrane appelées postdépolarisations précoces (Early After Depolarisation, EAD) vont alors apparaître. Celles-ci ne se développent que lorsque la repolarisation est incomplète. Ces EADs ne rencontrent plus aucun obstacle puisque le courant repolarisant est bloqué par les médicaments. Le facteur électrophysiologique déclenchant de ces derniers n'est pas connu avec précision. Cependant, en interrompant ainsi la phase de repolarisation (phase 3), l'apparition d'EADs dans le système conducteur des fibres de Purkinje semblent être le mécanisme cellulaire principal selon lequel les torsades de pointes sont induites ^{117 74 127 128}. Le tracé de la figure 5 montre l'apparition d'EADs au plateau du potentiel d'action sur des fibres de Purkinje, sous l'action du dropéridol.

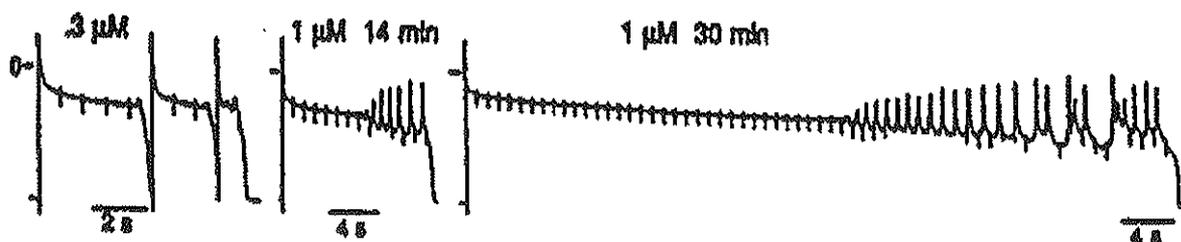
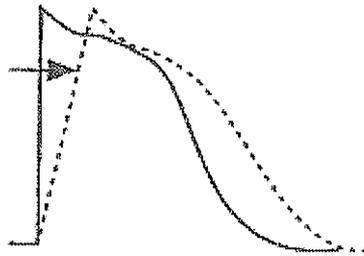


Figure 5: Effets du dropéridol sur le potentiel d'action de fibres de Purkinje ¹⁸.

La figure 6 résume l'action des antipsychotiques au niveau cardiaque.

Action des antipsychotiques

**Au niveau du potentiel
d'action cardiaque**



Au niveau de l'ECG

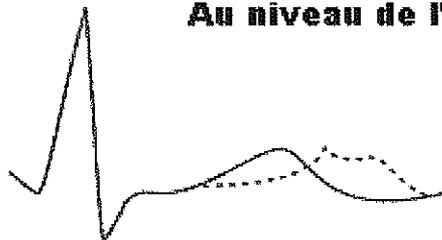


Figure 6: Action des antipsychotiques au niveau cardiaque.

I.2.4. Etudes de la cardiotoxicité des antipsychotiques

Plusieurs études fondamentales ont été menées pour expliquer le mécanisme de cardiotoxicité des antipsychotiques et pour évaluer leur pouvoir arythmogène.

I.2.4.1. Au niveau moléculaire

Depuis l'identification des gènes codant pour les canaux potassiques I_{Kr} , I_{Ks} , I_{to} et I_{K1} , ceux-ci ont pu être clonés et transfectés dans des cellules animales (mouse L, CHO) ou humaines (HEK 293) ayant une activité canaux-voltage dépendant endogène relativement faible ¹²⁹. L'expression de ces différents canaux a permis d'étudier et de quantifier directement au niveau moléculaire, le pouvoir arythmogène des antipsychotiques par une technique de patch-clamp ^{15 16 130}. Cette méthode enregistre à l'aide de deux microélectrodes, les courants ioniques de part et d'autre de la membrane cellulaire. Des études ont testé plusieurs molécules dont le sertindole. Le pouvoir arythmogène est évalué par la détermination des concentrations inhibitrices 50% (CI50) vis-à-vis des courants potassiques contrôlés par différents canaux clonés. Les antipsychotiques testés ont tous bloqué les courants ioniques potassiques d'une manière concentration dépendante pour les 4 types de canaux, mais avec une puissance différente. L'affinité de ces molécules est plus forte pour le canal cloné HERG (human ether-à-go-go related gene) correspondant au canal I_{Kr} .

Les CI50 rapportées dans la littérature pour le canal HERG sont de 14nM pour le sertindole ¹⁶ (Figure 7), de 1 μ M pour l'halopéridol ¹³¹ de 261 nM pour la rispéridone ¹³² et de 14 μ M pour la thioridazine ¹³³. Ces valeurs sont issues de différentes études et ne sont pas comparables directement en raison de conditions expérimentales différentes, notamment un type cellulaire différent.

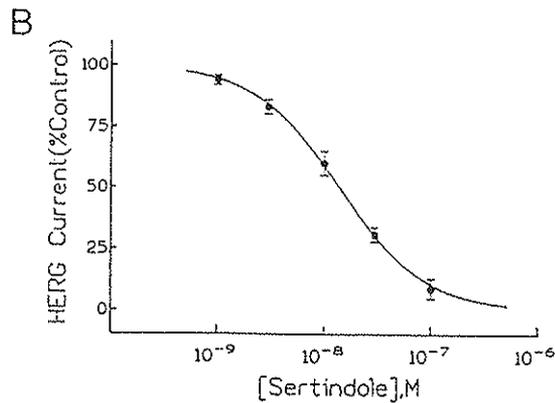


Figure 7: Inhibition du courant potassique par le blocage du canal cloné HERG par le sertindole (CI₅₀= 14nM) sur des cellules de fibroblastes de souris (mouse L cells) ¹⁶.

Kongsamut a évalué l'inhibition du canal HERG par une série d'antipsychotiques ¹⁵. Cette étude montre que le sertindole a une très forte affinité pour ce canal et que parmi les molécules testées, c'est le médicament qui a la plus forte capacité à inhiber ce canal avec une CI 50% de 2,7 nM (Figure 8).

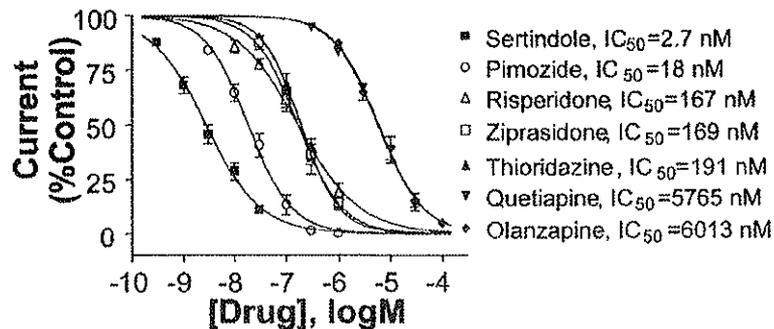


Figure 8: Inhibition du canal cloné HERG sur des cellules CHO, par différents antipsychotiques ¹⁵.

En 2002, Lacerba a comparé l'effet du sertindole avec la terfénadine et le cisapride qui ont été retirés du marché en raison de leur cardiotoxicité ¹³⁰. Parmi ces trois molécules, le sertindole est le plus puissant avec une CI₅₀% à 5nM par rapport au cisapride (CI₅₀%= 44nM) et à la terfénadine (CI₅₀%= 56nM).

I.2.4.2. Au niveau cellulaire

L'effet du sertindole sur le potentiel d'action cardiaque a été étudié au niveau cellulaire sur des fibres de Purkinje de lapin qui sont les tissus isolés les plus utilisés. L'intérêt de ce modèle est qu'il permet contrairement aux cellules transfectées, une étude de l'effet sur le potentiel d'action dans son ensemble, avec les différents types de courants ioniques. De plus, le développement de dépolarisations précoces (EAD) peut être détecté.

Adamantidis a étudié, à partir de fibres de Purkinje de lapin les effets électrophysiologiques distincts de la rispéridone, l'halopéridol, le clozapine, l'olanzapine, et du sertindole ¹⁸.

La figure 9 représente l'évolution de la durée du potentiel d'action de ces antipsychotiques en fonction de leur concentration.

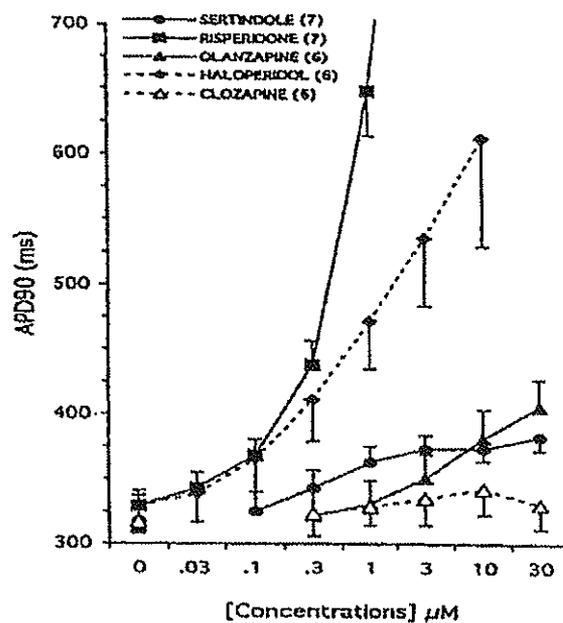


Figure 9: Effet de différents antipsychotiques sur la durée du potentiel d'action (PAD₉₀) enregistré en fonction de la concentration à partir de fibres de Purkinje de lapin stimulées à 1Hz ¹⁸.

Pour la rispéridone et l'halopéridol, on note une prolongation de la durée du potentiel d'action très marquée pour des concentrations supérieures à 0,1µM. Le sertindole allonge la durée du potentiel d'action de façon concentration-dépendant entre 0,3 et 3µM mais cet effet est beaucoup moins puissant que celui de la rispéridone et de l'halopéridol. L'effet concentration-dépendant de la clozapine et de l'olanzapine est moins marqué.

Une seconde étude réalisée par Gintant a montré que le sertindole avait moins d'effet que la terfénaire et le cisapride sur le potentiel d'action cardiaque ¹³⁴. De plus des dépolarisations précoces ont été détectées avec ces deux molécules mais pas avec le sertindole.

I.2.4.3. Organes isolés

Les études sur des cœurs isolés permettent d'enregistrer un ECG. L'étude de Drici, pratiquée sur des cœurs isolés de chat, avait pour but d'étudier la capacité des nouveaux antipsychotiques (la rispéridone, le sertindole, l'olanzapine, la clozapine), à allonger l'intervalle QT sur un ECG de contrôle, en comparaison avec l'halopéridol. Les cœurs sont perfusés à des concentrations croissantes de 0,1 à 20 μM d'antipsychotiques avec 40 minutes d'intervalle entre chaque concentration. Les molécules testées prolongent toutes l'intervalle QT de façon concentration-dépendante (Figure 10). L'halopéridol et la rispéridone sont significativement plus puissants que le sertindole, la clozapine et l'olanzapine : à 0,5 μM , l'halopéridol allonge l'intervalle QT de $26,2 \pm 0,7\%$, la rispéridone $19,4 \pm 2,2\%$ et le sertindole $8,9 \pm 3,5\%$ ¹⁷.

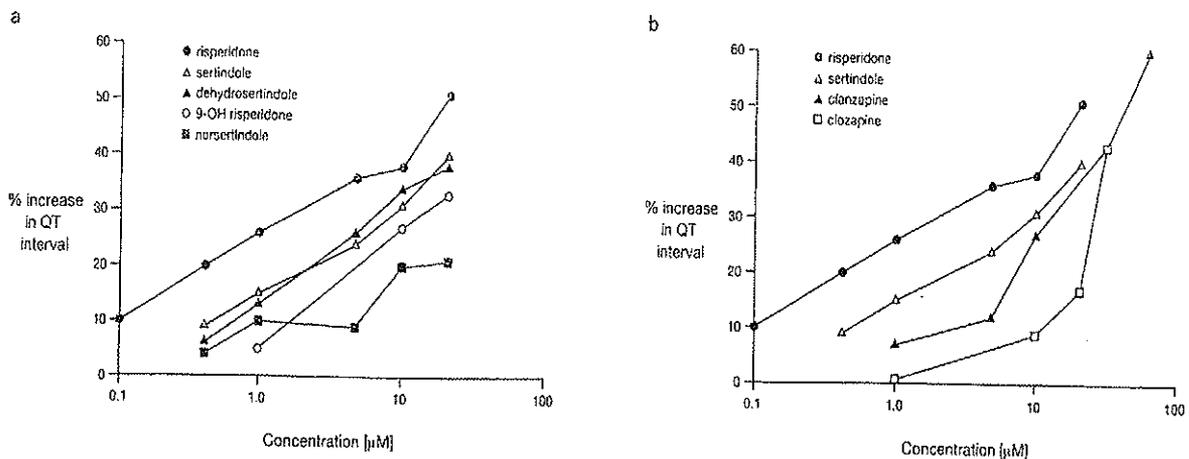


Figure 10: prolongation de l'intervalle QT sur cœur isolé de chat en fonction de la concentration d'antipsychotique dans le perfusat ^{17 135}.

Dans une autre étude réalisée par Dupuis, l'effet du sertindole et de ses métabolites a été déterminé en comparaison à la rispéridone ¹³⁵. Alors que le norsertindole montre un effet peu marqué sur l'allongement du QT, le dehydrosertindole présente un effet similaire au sertindole quelles que soient les concentrations. Cela signifie que même si au point de vue de l'efficacité pharmacologique le dehydrosertindole ne semble pas avoir d'activité, il ne faut pas sous-estimer cette molécule quant à ses effets potentiels au niveau cardiaque.

I.2.4.4. Au niveau physiologique

L'effet du sertindole sur l'intervalle QT a été étudié in vivo chez des chiens beagle anesthésiés ayant reçu une dose de 0,05 - 0,2 - 1 ou 2 mg/kg par voie intraveineuse pendant 2 semaines ¹³⁶. Deux groupes ont été testés. Le premier était composé de chiens normaux et le second de chiens ayant un blocage auriculo-ventriculaire.

Aux doses les moins élevées (0,05-0,2mg/kg), les concentrations plasmatiques atteintes (30-157nM) correspondaient à celles obtenues en thérapeutique. Un allongement de l'intervalle QT a été retrouvé chez 1 à 5% des chiens normaux et 9 à 20% des chiens ayant une pathologie cardiaque. A doses plus élevées, 6 à 11% des chiens normaux ont un allongement de l'intervalle QT contre 22% chez les chiens malades. Des torsades de pointes ont été observées chez 3 chiens sur 5 dans le groupe malade, dose forte. Cette étude montre qu'en cas de fortes doses et de pathologie cardiaque concomitante, le sertindole peut poser un sérieux risque proarythmogène.

1.2.5. La cardiotoxicité du sertindole

- **Troubles cardiovasculaires et sertindole**

Au moment de sa mise sur le marché en mai 1996, que le sertindole était déjà connu pour allonger l'intervalle QT chez certains patients. En effet, lors des essais cliniques, la proportion de patients ayant un allongement de l'intervalle QT pathologique (QTc >500ms) se situait entre 3,1% et 8%^{63 64 125 137 138}. Cet allongement est significatif entre + 19,7msec et +21msec selon les études et dose dépendant^{64 125}. Il est important de noter que même si jusqu'à 8% des patients ont un QTc supérieur à 500ms sous sertindole, il n'y a eu aucun cas d'arythmie lors des essais cliniques et l'allongement du QT est réversible à l'arrêt du traitement. Deux cas de torsades de pointes ont été rapportés mais aucun fatal, les deux survenant au cours d'une overdose. Ces 2 patients sont les seuls cas documentés de torsades de pointes. Ils avaient pris jusqu'à 20 fois la dose maximale recommandée, mais de l'alcool et d'autres antipsychotiques avaient été associés¹³⁹. Plusieurs cas d'intoxication au sertindole ont été notés au cours des essais cliniques, ils ne résultent pas nécessairement en une arythmie.

En juin 1996, il a été rapporté à la FDA, l'agence Américaine du médicament, que lors d'un essai clinique, 27 morts dont 16 en raison d'évènements cardiovasculaires sont survenus dans une population de 2194 patients¹⁴⁰. Fin novembre 1998, le CSM (Committee on Safety of Medicines) de Grande-Bretagne est alarmé par 36 cas de morts suspectes et inexplicées avec le sertindole²⁴. De plus, il y a eu 13 cas rapportés d'arythmies sérieuses mais non fatales dans ce même pays, à la même période^{25 141}. Bien que tous les cas mortels ne soient pas liés à un événement cardiaque, le CSM a considéré que face au nombre d'arythmies sérieuses et face aux cas de morts subites cardiaques, le risque dépassait le bénéfice lié à l'usage du sertindole.

Ainsi, le 2 Décembre 1998, deux ans après sa mise sur le marché, la commercialisation du sertindole a été volontairement suspendue par le laboratoire Lundbeck en raison d'accidents mortels imputables à des troubles du rythme. Le laboratoire a pris cette décision pour le meilleur intérêt des patients en attendant une réévaluation complète du bénéfice/risque de la molécule¹⁹. La suspension du sertindole fut maintenue pendant presque 3 ans.

En octobre 2001, après l'examen de nouvelles études pré-cliniques, d'études de données épidémiologiques et de données d'efficacité, le CSM et le CPMP (Committee of Proprietary Medicinal Products) ont décidé d'accorder la licence pour la réintroduction du sertindole en Europe, mais sous certaines restrictions : indication thérapeutique restreinte aux cas ayant présenté une résistance à au moins un neuroleptique, précautions et surveillance électrocardiographique étroite, contre indication d'association avec certains médicaments allongeant l'intervalle QT.

Deux études de post-commercialisation sont en cours afin d'investiguer davantage la sécurité cardiovasculaire. Les patients ont été choisis avec soin et surveillés pour maximiser les bénéfices du traitement et minimiser les risques ²⁶.

Les études de réévaluation du risque du sertindole ont montré que l'allongement du QT est dose dépendant mais cet allongement n'est pas corrélé avec des conséquences cliniques ^{65 63}. Même si des études comparatives avec différents antipsychotiques atypiques montrent que seul le sertindole induit un allongement significatif ($p < 0,05$) de l'intervalle QT (Figure 11) ¹⁴², les données de plusieurs études épidémiologiques menées en post-marketing, ne trouvent aucune confirmation d'un excès de risque de mortalité sous sertindole ¹⁴³. En effet, le taux de mortalité d'une cohorte de patients schizophrènes sous sertindole a été comparé à celui d'une cohorte de patients traités par rispéridone ou olanzapine ¹⁰⁵. Avec un taux respectif de 1,46, 1,75 et 1,20, aucune différence significative n'a été trouvée. De plus, une analyse détaillée de chaque mort subite rapportée entre 1996 et 1997 a été réalisée. Sur les 36 cas, 4 n'ont pas pris leur traitement, pour 8 autres la dernière prise datée de plus d'un mois. Donc 26 personnes étaient vraiment sous sertindole, 19 décès sont indépendants du traitement, pour les 7 cas restants, une relation avec le sertindole ne peut être définitivement exclue mais dans la plupart des cas une comédication (amitriptyline) et/ou certains facteurs favorisant (hypokaliémie) peuvent expliquer les morts subites.

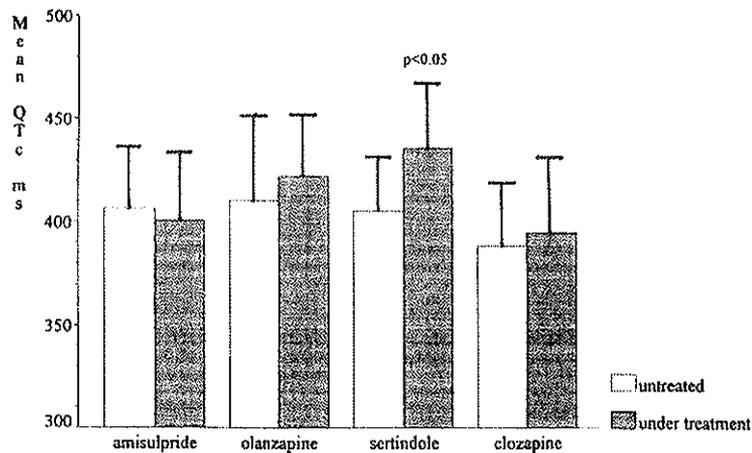


Figure 11 : Durée moyenne de l'intervalle QTc avant et après le traitement par l'amisulpride (400 mg/j), l'olanzapine (20mg/j), le sertindole (12 mg/j) ou la clozapine (100mg/j). QTc calculé par la formule de Bazett ¹⁴².

Une autre étude montre que parmi les antipsychotiques testés, le sertindole a un fort potentiel à allonger l'intervalle QT chez l'homme (Figure 12). Cependant, bien que le sertindole ait été suspendu trois ans en raison de cas rapportés de morts subites suspectes par les autorités anglaises, aujourd'hui aucun cas de mort subite ou d'arythmie sévère n'a été rapporté hormis deux cas de torsades de pointes au cours d'une overdose mais avec des facteurs de risques associés ¹³⁹.

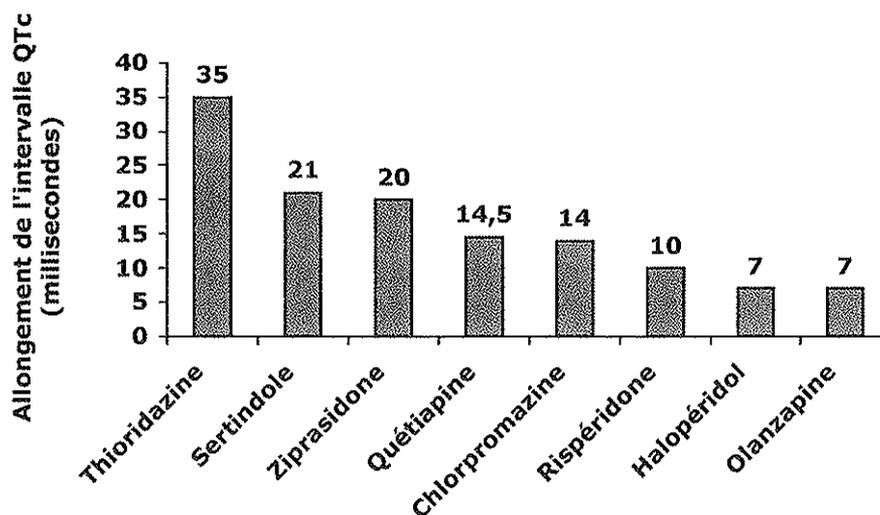


Figure 12: Allongement moyen de l'intervalle QTc chez des patients sous antipsychotiques ¹¹.

II. MISE AU POINT ET VALIDATION D'UNE METHODE DE DOSAGE DU SERTINDOLE ET DE SES METABOLITES DANS LE PLASMA ET LE BROyat CARDIAQUE

A l'heure actuelle, deux méthodes de dosage du sertindole dans le plasma ont été publiées :

- la première est une méthode par Chromatographie Liquide à Haute Performance (CLHP) avec une détection par fluorimétrie et une extraction solide/liquide, pour le dosage du sertindole uniquement et dans une gamme de concentrations (0,025 à 4 ng/ml) inférieures aux concentrations thérapeutiques ¹⁴⁴.
- la seconde est une technique par Chromatographie Liquide avec une détection par spectrométrie de masse en tandem qui a été développée pour le dosage du sertindole et de ses deux métabolites dans le plasma chez l'homme, le rat, le chien et la souris pour les essais précliniques et cliniques ¹⁴⁵.

Aucune méthode d'extraction pour les échantillons tissulaires n'est connue à ce jour, la seule technique publiée est une extraction solide/liquide, non applicable aux échantillons tissulaires qui pourraient boucher les colonnes d'extraction ¹⁴⁴. Pour les besoins de notre étude, nous avons mis au point et validé une méthode simple, rapide, et précise permettant le dosage du sertindole et de ses métabolites, le norsertindole et le déhydrosertindole dans les échantillons plasmatiques et tissulaires cardiaques ²¹. Il s'agit d'une technique extraction liquide-liquide suivie d'une méthode de dosage par chromatographie liquide à haute performance couplée à une détection par spectrophotométrie dans l'ultraviolet. Cette méthode développée pour étudier la distribution du sertindole dans le myocarde de cobaye pourra également être utilisée dans le cadre de dosage plasmatique de sertindole chez les patients.

II.1. Matériels et méthodes

• Rappel des principes de l'extraction liquide-liquide et de la CLHP

L'extraction est une phase pré-analytique essentielle qui permet de purifier l'échantillon avant son analyse. L'extraction liquide-liquide repose sur le partage d'un soluté entre une phase aqueuse et une phase organique non miscible.

La chromatographie liquide haute à performance en phase inverse permet, dans un deuxième temps, de séparer les molécules présentes dans l'échantillon. Cette technique de séparation peut-être considérée comme une technique de partage d'une molécule entre une phase mobile (liquide) et une phase stationnaire (une colonne greffée avec des chaînes alkylées hydrophobes). Après la séparation des molécules par la colonne chromatographique, les molécules sont éluées et détectées par un spectrophotomètre ultra-violet.

II.1.1. Les réactifs

Le sertindole (LU 23-174), le déhydrosertindole (LU 28-092) ainsi que le norsertindole (LU 25-073) nous ont été fournis par le laboratoire H.Lundbeck A/S (Copenhague, Danemark). L'étalon interne qui est la clotiapine vient de chez Novartis (Rueil Malmaison, France). La pureté des composés est supérieure à 99%. Les solvants, hexane, alcool *iso*-amylique, acétonitrile (JT Baker, Deventer, Hollande) ainsi que le méthanol (Carlo Erba, Val de Reuil, France) sont de qualité CLHP. La soude, l'acide chlorhydrique et l'acétate d'ammonium sont des réactifs provenant des Laboratoires Merck (Darmstadt, Allemagne). L'eau utilisée est désionisée et purifiée au laboratoire par un système MilliQ Elix 3® (Millipore, Bedford, MA, USA).

II.1.2. Les solutions

Les solutions mères ont été préparées par dissolution du sertindole, du norsertindole, du déhydrosertindole et de la clotiapine dans du méthanol à une concentration de 1 mg/ml. Ces solutions sont conservées au congélateur à -20°C. Elles sont stables au moins 4 mois. La solution d'étalon interne est préparée extemporanément par dilution de la solution mère dans de l'eau distillée.

Pour l'élaboration des gammes d'étalonnage, chaque concentration est préparée en additionnant dans la matrice vierge, les quantités correspondantes de solution mère pour atteindre des concentrations de 5, 10, 20, 50, 80, 100, 200, 500, 800 et 1000 ng/ml.

Pour vérifier la validité des gammes, des échantillons de contrôle sont préparés de la même façon que les gammes mais avec des solutions mères différentes, pour des concentrations de 5, 30, 50, 70, 90, 300, 600, 900 ng/ml.

II.1.3. Les homogénats tissulaires

Le broyage des tissus cardiaques est réalisé au moyen d'un appareil de type Potter Elvehjein (Bioblock Scientific, Illkirch, France). Le jour du dosage, chaque cœur de cobaye est broyé à froid dans du tampon isotonique avec une dilution 1:2 (poids/volume). Le tampon isotonique est obtenu par dissolution dans un litre d'eau distillée de 10,27g d'hydrogénophosphate disodique ($\text{Na}_2\text{HPO}_4, 2\text{H}_2\text{O}$), de 1,769g de dihydrogénophosphate de potassium (KH_2PO_4) et de 3,974 g de chlorure de sodium (NaCl). Ces réactifs proviennent de chez Sigma (St Louis, USA).

II.1.4. L'extraction

Dans un tube en polypropylène, 500 μL de plasma ou 500 μL de broyat tissulaire cardiaque et 100 μL d'étalon interne à 400 ng/ml préparé extemporanément sont alcalinisés par 2 ml de soude à 0,03N puis extraits par 8ml d'un mélange hexane / alcool *iso*-amylique (99:1, v/v). Les tubes sont mis dans un agitateur rotatif, pendant 20 minutes puis centrifugés 10 minutes à 3000 tours/min. La phase organique supérieure est ensuite prélevée, transférée dans un autre tube et acidifiée avec 200 μL d'acide chlorhydrique à 0,05N. Après 20 minutes d'agitation et 10 minutes de centrifugation, la phase organique supérieure est éliminée par aspiration et 80 μL de la phase acide sont injectés dans l'appareil chromatographique.

II.1.5. Le matériel chromatographique

Nous avons utilisé une chaîne chromatographique liquide à haute performance constituée d'une pompe à débit constant (515, Waters Assoc, Milford, MA, USA), d'un injecteur automatique (717 plus Autoinjector, Waters Assoc, Milford, MA, USA), d'un spectrophotomètre ultra-violet (UV 1000, Spectraséries) et d'un enregistreur-intégrateur (Datajet, Thermoquest, San José, CA, USA).

II.1.6. Les conditions chromatographiques

L'analyse chromatographique est réalisée à 25°C. La phase mobile est constituée d'un mélange binaire d'acétonitrile et de tampon d'acétate d'ammonium dans les proportions 45:55, v/v. Le tampon est à une concentration de 0,05 M et son pH est ajusté à 8 avec de l'ammoniaque. Avant son utilisation, la phase mobile est filtrée sur une membrane de nylon dont la taille des pores est de 0,2µm de diamètre. Le débit de l'éluant est fixé à 1,5 ml/min. La séparation est réalisée à l'aide d'une colonne X-Terra® RP₁₈ (150 x 4,6 mm, 5µm, Waters, France). La détection a lieu à une longueur d'onde de 256 nm. Le temps d'analyse a une durée de 11 minutes.

II.1.7. Validation de la méthode

La technique mise au point a été validée pour chacun des milieux à analyser c'est-à-dire le plasma et le broyat tissulaire cardiaque, pour une gamme de concentrations fortes (de 100 ng/ml à 1000 ng/ml) et une gamme de concentrations faibles (de 5 ng/ml à 100 ng/ml).

- **La limite de détection**

La limite de détection correspond à la plus petite concentration pouvant être détectée sur le chromatogramme dans les conditions expérimentales décrites. Elle correspond à 3 fois le bruit de fond.

- **La limite de quantification**

La limite de quantification correspond à la plus petite concentration pouvant être mesurée, dans les conditions expérimentales décrites avec une fidélité et une exactitude définies. Pour cette valeur, il est accepté une précision et un biais inférieur à 20%.

- **La linéarité**

Le domaine de linéarité a été évalué à l'aide de 4 gammes d'étalonnage préparées par charge de matrices vierges à différents niveaux de concentration :

- 5, 10, 20, 50, 80, 100 ng/ml pour la gamme faible, dans le plasma
- 100, 200, 500, 800 et 1000 ng/ml pour la gamme forte, dans le plasma
- 10, 20, 50, 80, 100 ng/ml pour la gamme faible, dans le broyat tissulaire cardiaque
- 100, 200, 500, 800 et 1000 ng/ml pour la gamme forte, dans le broyat tissulaire cardiaque.

Une gamme différente est extraite et analysée quotidiennement, sur 4 jours. Pour la quantification, une régression linéaire est effectuée à partir du rapport de la hauteur de pic de l'analyte sur la hauteur de pic l'étalon interne, observée sur les chromatogrammes des échantillons de calibration. Les concentrations des échantillons « contrôles » sont calculées à partir de ces droites de calibration.

- **La répétabilité**

La répétabilité est une mesure de la fidélité des dosages effectués, lorsque le même opérateur applique la même technique sur le même spécimen, dans le même laboratoire, avec les mêmes appareils et les mêmes réactifs au cours de la même série d'analyse. Dans le plasma, elle a été étudiée sur plusieurs échantillons de concentrations différentes (5, 30, 50, 70, 90, 300, 600, 900 ng/ml) et pour chaque molécule. Les échantillons ont été répétés plusieurs fois (n=6), extraits dans les mêmes conditions et le même jour. Dans le broyat cardiaque, la répétabilité a été étudiée sur 3 concentrations différentes (400, 600 et 800 ng/ml) répliquées 5 fois par jour.

La répétabilité de la méthode est évaluée par :

- La précision qui est déterminée par le coefficient de variation (CV)

$$\text{CV (\%)} = (\text{écart type} / \text{concentration}_{\text{moyenne, mesurée}}) \times 100$$

- L'exactitude qui est déterminée par le biais :

$$\text{biais (\%)} = [(\text{concentration}_{\text{moyenne}} - \text{concentration}_{\text{théorique}}) / \text{concentration}_{\text{moyenne}}] \times 100$$

Pour chaque contrôle et chaque jour, la concentration moyenne, l'écart-type, le biais et le coefficient de variation (CV) ont été calculés. Pour valider la méthode, les valeurs du coefficient de variation et du biais doivent être inférieures à 10%. Pour la limite de quantification, on admet un coefficient de variation et un biais inférieur à 20%. Une analyse de variance (ANOVA) avec le « jour » comme variable de classification, a été utilisée pour calculer le coefficient de variation intra-jour, à l'aide du logiciel SAS.

- **La reproductibilité**

La reproductibilité est une mesure de la fidélité des dosages effectués, lorsque l'opérateur applique la même technique sur le même spécimen, dans le même laboratoire, avec les mêmes appareils et les mêmes réactifs au cours d'analyses différentes. Elle a été réalisée sur plusieurs échantillons de concentrations différentes, extraits dans les mêmes conditions sur 4 jours différents. La reproductibilité est évaluée par le coefficient de variation et le biais. Ceux-ci doivent être inférieurs à 10%. Une analyse de variance (ANOVA) avec le « jour » comme variable de classification, a été utilisée pour calculer le coefficient de variation inter-jour.

- **Le coefficient d'extraction**

Chaque coefficient d'extraction a été calculé par comparaison de la hauteur des pics obtenus après extraction d'échantillons plasmatiques ou tissulaires de concentrations connues avec la hauteur des pics obtenus après injection directe des molécules diluées dans de l'acide chlorhydrique à 0,05N, dans les mêmes quantités que les extraits injectés. Le coefficient d'extraction a été évalué pour 7 niveaux de concentration (5, 30, 70, 90, 300, 600 et 900 ng/ml) dosés 4 fois pour les gammes plasmatiques. Pour le broyat tissulaire cardiaque, le coefficient d'extraction a été calculé pour 6 niveaux de concentration (15, 50, 90, 400, 600, 800 ng/ml) dosés 2 fois.

- **La stabilité**

La stabilité du sertindole et de ses deux métabolites a été étudiée à partir de trois points de contrôle (50, 70, 90 ng/ml ; n = 4) dans le plasma et le broyat cardiaque, 24 heures à température ambiante et à la lumière, 72 heures à +4°C, au moins 2 mois à -20°C, et après deux cycles de congélation-décongélation.

- **Les interférences**

Les molécules pouvant être associées au sertindole en cas de schizophrénie, ont été testées afin de détecter d'éventuels pics chromatographiques interférents avec ceux du sertindole, de ses métabolites et de l'étalon interne. La détermination de la spécificité de la technique de dosage permettra d'appliquer cette méthode analytique pour le dosage de sertindole et de ses métabolites dans le plasma de patients. Les différentes molécules à tester, sont injectées dans le système CLHP, soit directement à une concentration de 1µg/ml diluées dans la phase acide, soit après leur extraction à partir du plasma à la concentration thérapeutique de la molécule.

II.2. Résultats de la validation

• Chromatogrammes

Les chromatogrammes obtenus après l'extraction d'un plasma vierge, d'un point de gamme plasmatique à 10 ng/ml et d'un point à 80 ng/ml de sertindole, norsertindole et déhydrosertindole sont représentés à la Figure 13. Ils montrent l'absence d'interférences avec les composés endogènes. Le temps d'analyse est de 11 minutes. Les temps de rétention du norsertindole, du sertindole, du déhydrosertindole et de l'étalon interne sont respectivement de 4,3 ; 5,96 ; 7,95 et 10,11 minutes.

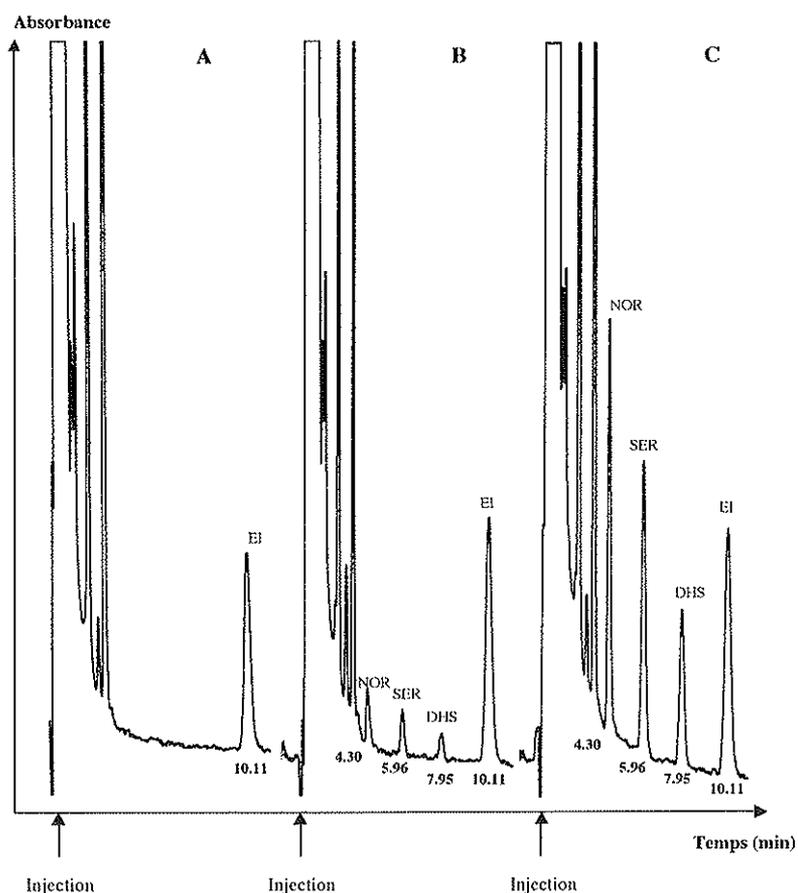


Figure 13: Chromatogrammes obtenus après extraction de différents plasma :

A: Plasma vierge

B: Plasma contenant 10 ng/ml de sertindole, norsertindole, déhydrosertindole

C: Plasma contenant 80 ng/ml de sertindole, norsertindole, déhydrosertindole

Sertindole (SER), déhydrosertindole (DHS), norsertindole (NOR) et l'étalon interne (EI).

- **La limite de détection**

La limite de détection se situe à 2 ng/ml pour le plasma et 5 ng/ml pour le tissu.

- **La limite de quantification**

La limite se situe à 5 ng/ml pour le plasma et à 10 ng/ml pour le tissu.

- **La linéarité**

La linéarité a été testée dans le plasma et le broyat cardiaque, pour deux gammes de concentrations. La première gamme (5 à 100 ng/ml) correspond aux concentrations plasmatiques thérapeutiques atteintes chez l'homme lors d'un traitement chronique par sertindole. La seconde gamme (100 à 1000 ng/ml) permettra de réaliser des dosages en cas de surdosage. Pour notre étude, ces deux gammes nous ont permis de déterminer les concentrations plasmatiques et cardiaques, atteintes chez le cobaye, aux différentes doses administrées.

La droite de régression linéaire a été construite à partir des concentrations de chaque point de gamme, obtenues pendant les 4 jours. L'équation de la régression linéaire ainsi que le coefficient de corrélation ont été déterminés pour chaque gamme et chaque matrice (tableau 8).

	Norsertindole	Sertindole	Déhydrosertindole
Plasma (n= 4 gammes)			
gamme de 5-100 ng/ml	r = 0,9921 y =0,0247x+0,0662	r = 0,9958 y =0,0236x +0,0177	r = 0,9957 y =0,0161 x -0,0042
gamme de 100-1000 ng/ml	r = 0,9954 y =0,004x- 0,092	r = 0,9979 y =0,003x -0,014	r = 0,9979 y =0,002 x -0,01
Broyat cardiaque (n= 4 gammes)			
gamme de 10-100 ng/ml	r = 0,9948 y =0,0224x -0,0245	r = 0,9910 y =0,0175x+0,2692	r = 0,9838 y =0,0065x - 0,0404
gamme de 100 à 1000 ng/ml	r = 0,9928 y =0,003x -0,076	r = 0,9947 y =0,002x - 0,042	r = 0,9954 y =0,001x - 0,003

Tableau 8 : Linéarité du dosage de sertindole et de ses métabolites dans le plasma et le broyat cardiaque : coefficients de corrélation et droites de régression.

La linéarité de cette méthode de dosage est acceptable pour toutes les molécules dans les deux gammes et les deux milieux, avec un coefficient de corrélation supérieur à 0,98.

• **La répétabilité & reproductibilité**

- Dans le plasma :

Les résultats de la répétabilité de la méthode pour chaque molécule, aux différentes concentrations, dans le plasma sont présentés dans le tableau 9.

	Jour 1		Jour 2		Jour 3		Jour 4	
	Moyenne ± SD, (n=6)	Biais (%)						
Sertindole	(ng/ml)							
5	4 ± 0,2	- 6,0	5 ± 0,3	+ 6,6	5 ± 0,6	- 3,6	-	-
30	31 ± 2,6	+ 4,0	31 ± 1,1	+ 2,7	30 ± 1,4	+ 1,3	31 ± 1,6	+ 3,7
50	53 ± 4,3	+ 6,0	53 ± 3,0	+ 5,6	49 ± 1,3	- 1,1	54 ± 2,4	+ 7,4
70	66 ± 3,9	- 5,8	70 ± 5,4	- 0,7	72 ± 2,3	+ 2,8	74 ± 1,5	+ 6,2
90	88 ± 5,5	- 1,9	93 ± 4,9	+ 3,2	-	-	96 ± 2,1	+ 6,1
300	313 ± 7,7	+ 4,3	262 ± 8,0	- 12,8	291 ± 10,1	- 2,8	313 ± 12,2	+ 4,4
600	650 ± 14,8	+ 8,4	542 ± 42,4	- 9,6	565 ± 63,6	- 5,8	614 ± 76,0	+ 2,3
900	994 ± 22,7	+ 10,4	983 ± 31,8	+ 9,3	832 ± 14,6	- 7,5	864 ± 125,3	- 4,0
Dehydro-sertindole	(ng/ml)							
5	5 ± 0,5	+ 2,0	6 ± 0,4	+ 12,0	4,8 ± 0,7	- 4,0	-	-
30	33 ± 1,9	+ 8,7	31 ± 1,9	+ 3,7	31 ± 1,2	+ 2,4	30 ± 1,6	- 0,7
50	49 ± 3,5	- 2,4	53 ± 1,9	+ 6,6	55 ± 1,7	+ 10,0	52 ± 2,1	+ 4,6
70	64 ± 3,9	- 9,0	70 ± 4,3	- 0,4	77 ± 1,1	+ 10,4	73 ± 2,1	+ 4,0
90	82 ± 7,4	- 8,5	98 ± 7,1	+ 9,0	-	-	92 ± 1,9	+ 2,5
300	329 ± 10,6	+ 9,7	333 ± 36,1	+ 11,1	329 ± 31,8	+ 9,8	336 ± 28,3	+ 12,0
600	662 ± 20,3	+ 10,3	663 ± 68,9	+ 10,5	638 ± 73,2	+ 6,4	634 ± 81,7	+ 5,7
900	997 ± 35,4	+ 10,7	983 ± 123,1	+ 9,2	972 ± 89,8	+ 9,2	960 ± 95,4	+ 6,7
Norsertindole	(ng/ml)							
5	5 ± 0,1	- 2,0	5 ± 0,2	+ 4,0	5 ± 0,6	- 2,0	-	-
30	31 ± 2,1	+ 3,3	29 ± 2,9	- 2,0	30 ± 3,3	+ 0,7	29 ± 1,7	- 3,0
50	51 ± 3,7	+ 2,2	50 ± 4,9	+ 0,6	53 ± 5,7	+ 5,2	48 ± 0,8	- 4,8
70	78 ± 5,3	+ 10,9	63 ± 5,6	- 9,4	72 ± 1,9	+ 2,4	68 ± 1,6	- 2,1
90	97 ± 12,0	+ 7,8	92 ± 5,9	+ 2,1	-	-	86 ± 2,1	- 4,2
300	276 ± 6,7	- 7,9	266 ± 29,0	- 11,1	270 ± 28,3	- 10	265 ± 24,0	- 11,7
600	567 ± 31,2	- 5,5	578 ± 19,3	- 3,3	553 ± 44,5	- 7,7	525 ± 21,2	- 12,5
900	831 ± 31,2	- 7,6	807 ± 68,3	- 10,3	811 ± 43,8	- 9,9	815 ± 45,2	- 9,4

Tableau 9 : Répétabilité de la technique de dosage du sertindole et de ses métabolites dans le plasma. (Moyenne ± SD et biais (%)) pour chaque jour et chaque concentration plasmatique)

Dans le plasma, pour le sertindole, le déhydrosertindole et le norsertindole, le biais est respectivement inférieur à 12,8 %, 12 % et 12,5 %. Leur coefficient de variation moyen est respectivement de 6,5 ± 2,1 %, de 7,5 ± 2,5 % et de 7,4 ± 1,3 %.

Les résultats de la reproductibilité de la méthode pour chaque molécule, aux différentes concentrations, dans le plasma sont présentés dans le tableau 10.

Concentrations (ng/ml)	Répétabilité (n=6)	Reproductibilité (n=24)	
	CV (%)	CV (%)	Biais (%)
Sertindole			
5	8,2	3,9	- 0,6
30	5,6	3,0	+ 2,9
50	8,3	2,3	+ 4,5
70	5,4	4,5	- 2,5
90	4,7	3,2	+ 2,8
300	3,3	7,9	- 1,7
600	9,2	5,0	- 1,2
900	7,2	7,4	+ 2,0
Déhydrosertindole			
5	10,7	4,1	+ 3,4
30	5,4	2,6	+ 3,1
50	4,5	4,6	+ 4,8
70	4,8	6,9	- 0,1
90	6,8	11,4	+ 3,1
300	8,5	2,1	+ 10,9
600	10,1	1,5	+ 8,2
900	9,4	1,8	+ 8,7
Norsertindole			
5	7,4	1,6	+ 0,6
30	8,7	0,7	- 0,3
50	8,3	2,3	+ 0,8
70	6,7	8,0	- 0,8
90	8,2	4,6	+ 1,5
300	8,8	1,5	- 10,3
600	5,5	1,4	- 7,4
900	6,0	1,9	- 9,3

Tableau 10 : Répétabilité et reproductibilité du dosage de sertindole et de ses métabolites dans le plasma ; coefficients de variation obtenus par la réalisation d'une ANOVA avec le logiciel SAS.

Dans le plasma, pour le sertindole, la reproductibilité a un coefficient de variation moyen de $4,6 \pm 2,1$ % avec un biais inférieur à 4,5 %. Pour le déhydrosertindole, le coefficient de variation moyen est de $2,7 \pm 2,4$ % avec un biais inférieur à 10,3 %. Pour le norsertindole, le coefficient de variation moyen est de $4,4 \pm 3,4$ % avec un biais inférieur à 10,9 %.

- Dans le tissu cardiaque :

Les résultats d'un jour de répétabilité et les résultats de reproductibilité de la méthode dans le broyat cardiaque sont présentés dans le tableau 11, pour chaque molécule, aux concentrations fortes. Pour le sertindole, le déhydrosertindole et le norsertindole, le biais est respectivement inférieur à 12,5 %, 13,5 %, 12,5 %. Le coefficient de variation moyen est respectivement de $5,4 \pm 3$ %, $6,3 \pm 2$ % et $5,9 \pm 0,7$ %.

Concentrations (ng/ml)	Répétabilité (n=5) 1 jour			Reproductibilité (n=20) 4 jours		
	Moyenne \pm SD	Biais %	CV %	Moyenne \pm SD	Biais %	CV %
Sertindole						
400	406 \pm 21,7	+ 1,5	5,3	390 \pm 23,8	+ 2,5	6,1
600	638 \pm 11,6	+ 6,3	1,8	597 \pm 24,1	- 0,5	4
800	863 \pm 46,5	+ 7,9	5,4	846 \pm 19,4	+ 5,7	2,3
Norsertindole						
400	346 \pm 6,7	- 13,5	1,9	363 \pm 24,7	- 9,3	6,8
600	567 \pm 31,3	- 5,5	5,5	556 \pm 31,3	- 7,4	5,6
800	832 \pm 31,2	+ 4	3,7	816 \pm 38,4	+ 2	4,7
Déhydrosertindole						
400	350 \pm 7,3	- 12,5	2,1	373 \pm 18,2	- 6,7	4,9
600	613 \pm 24,5	+ 2,2	4,0	644 \pm 32,5	+ 7,3	5,1
800	853 \pm 41,6	+ 6,7	4,9	849 \pm 45,7	+ 6,1	5,4

Tableau 11: Répétabilité et reproductibilité du dosage de sertindole et de ses métabolites dans le broyat cardiaque pour la gamme forte ; moyenne \pm SD, biais et coefficients de variation CV.

Dans le broyat cardiaque, pour le sertindole, la reproductibilité a un coefficient de variation moyen de $4,1 \pm 2$ % avec un biais inférieur à 5,7 %. Pour le déhydrosertindole, le coefficient de variation moyen est de $5,7 \pm 1$ % avec un biais inférieur à 9,3 %. Pour le norsertindole, le coefficient de variation moyen est de $5,1 \pm 0,2$ % avec un biais inférieur à 7,3%.

La répétabilité et la reproductibilité de la méthode ont été jugées acceptables pour chaque molécule dans les deux milieux, à chaque concentration.

• **Les coefficients d'extraction**

Les coefficients d'extraction moyens obtenus pour chaque molécule dans les deux milieux, sont représentés dans le tableau 12.

		Coefficients d'extraction moyens (%)			
		Norsertindole	Sertindole	Déhydrosertindole	Clotiapine
Plasma	gamme faible n = 28	88 ± 1,5	103 ± 2,7	78 ± 2,2	74 ± 3,2
	gamme forte n = 28	102 ± 5,6	107 ± 4,8	107 ± 5,1	
Broyat tissulaire cardiaque	gamme faible n = 12	35 ± 12,5	70 ± 10,5	30 ± 1,1	
	gamme forte n = 12	74 ± 6,1	69 ± 5,2	30 ± 6,9	68 ± 5,2

Tableau 12: Coefficients d'extraction moyens plasmatiques et tissulaires cardiaques (moyenne ± SD).

Dans le plasma, les coefficients d'extraction moyens du sertindole, du déhydrosertindole et du norsertindole sont respectivement de 103 ± 2,7 %, 78 ± 2,2 %, 88 ± 1,5 %, pour la gamme faible et de 107 ± 4,8 %, 107 ± 5,1%, 102 ± 5,6% pour la gamme forte. L'étalon interne a un coefficient d'extraction moyen de 74 ± 3,2 %. Dans le broyat tissulaire cardiaque, les coefficients d'extraction moyens du sertindole, du déhydrosertindole et du norsertindole sont respectivement de 70 ± 10,5 %, 30 ± 1,1 %, 35 ± 12,5 %, pour la gamme faible et de 69 ± 5,2 %, 30 ± 6,9 %, 74 ± 6,1 % pour la gamme forte. L'étalon interne a un coefficient d'extraction moyen de 68 ± 5,2 %.

Les coefficients d'extraction moyens obtenus pour chaque niveau de concentration testé dans le plasma sont représentés dans le tableau 13.

Concentrations (ng/ml)	Coefficients d'extractions moyens (%) (moyenne ± SD, n = 4)		
	Sertindole	Déhydrosertindole	Norsertindole
5	99 ± 7,8	77 ± 0,5	86 ± 1,0
30	103 ± 1,3	77 ± 2,1	90 ± 1,8
70	105 ± 5,2	79 ± 4,5	89 ± 0,8
90	104 ± 4,7	79 ± 5,3	88 ± 4,1
300	108 ± 6,9	103 ± 0,8	95 ± 0,8
600	105 ± 1,7	106 ± 3,9	107 ± 3,6
900	107 ± 5,1	112 ± 5,1	104 ± 1,0

Tableau 13: Coefficients d'extraction moyens pour chaque concentration de sertindole et de ses métabolites, dans le plasma.

- **La stabilité**

Le sertindole et ses métabolites sont des molécules stables dans le plasma, 24 heures à température ambiante et à la lumière (le coefficient de variation moyen du sertindole est de 9,7%, celui du déhydrosertindole de 6,1% et du norsertindole de 7,5%), 72 heures à +4°C, au moins 2 mois à -20°C. De plus, ils sont stables après deux cycles de congélation-décongélation (le coefficient de variation moyen pour le sertindole est de 4,8%, pour le déhydrosertindole de 5,6 % et de 4,4% pour le norsertindole).

La stabilité dans le broyat tissulaire cardiaque est bonne, 24 heures à température ambiante et à la lumière, et au moins 1 mois dans le tissu broyé conservé à - 20°C : le coefficient de variation moyen du sertindole est de 9,4%, celui du déhydrosertindole de 9,9% et du norsertindole de 8,4%.

• **Les interférences**

Parmi les 78 molécules testées, il n'existe aucun pic chromatographique interférant de façon notable avec le sertindole, les deux métabolites et l'étalon interne (tableau 14). Cette technique de dosage peut donc être utilisée pour connaître les concentrations plasmatiques de sertindole et de ses métabolites dans le plasma de patients.

Molécule	t _R (min)	Molécule	t _R (min)	Molécule	t _R (min)
Amisulpride	1,37	Fluvoxamine	2,45	Clomipramine	3,80
Ac acétylsalicylique	1,37	Désipramine	2,50	Norsertindole	4,30
Furosémide	1,37	Chlordiazépoxyde	2,63	Diazépam	4,75
Loprazolam	1,37	Doxépine	2,65	Amitryptiline	4,93
Métoclopramide	1,40	Oxazépam	2,65	Clozapine	5,22
Acébutolol	1,43	Zolpidem	2,67	Zuclopentixol	5,23
Paracétamol	1,43	Nortryptiline	2,80	Cyamémazine	5,32
Tiapride	1,43	Paroxétine	2,80	Sertindole	5,96
Midazolam	1,45	Cocaïne	2,82	Tétrazépam	6,55
Kétoprofène	1,48	Codéine	2,82	Loxapine	6,75
Bromazépam	1,52	Codéthylline	2,82	Miansérine	6,83
9-OHrispéridone	1,52	Primidone	2,82	Flupentixol	6,87
Alprazolam	1,55	Morphine	2,82	Déhydrosertindole	7,85
Mycophénolate	1,60	Pholcodine	2,82	Prazépam	8,95
Lamotrigine	1,65	Venlafaxine	2,82	Clotiapine (EI)	10,11
Triazolam	1,68	Zopiclone	2,82	Pimozide	10,90
Rispéridone	1,77	Lorazépam	2,87	Clobazam	n.d.
7 Aminoflunitrazépam	1,82	Desméthylclobazam	2,90	Clonazépam	n.d.
Didéméthylcitalopram	1,82	Fluoxétine	3,15	Déméthylvenlafaxine	n.d.
Oxcarbazépine	1,93	Imipramine	3,15	Ibuprofène	n.d.
Tianeptine	2,03	Méthadone	3,22	Loflazébate	n.d.
Olenzapine	2,08	Dosulépine	3,40	Maprotiline	n.d.
Citalopram	2,15	Halopéridol	3,55	Méprobamate	n,d.
Mirtazapine	2,25	Clorazébate	3,63	Minalcipram	n.d.
Aténolol	2,27	Flunitrazépam	3,67	Penfluridol	n.d.
Carbamazépine	2,30	Nordiazépam	3,67	Norfluoxétine	n.d.

Tableau 14: Evaluation des interférences chromatographiques : liste des molécules testées et leur temps de rétention absolu (t_R). **n.d.**, pic non détecté entre 0 et 20 minutes, après extraction de plasma contenant la molécule à évaluer, à sa concentration thérapeutique.

- **Application**

Pour vérifier la validité de notre méthode et sa faisabilité en terme de dosage sur des échantillons de patients, quatre plasmas issus de quatre patients schizophrènes traités chroniquement par du sertindole à des doses comprises entre 12 et 20 mg par jour, ont été extraits et analysés. Deux chromatogrammes issus de ces dosages sont représentés à la figure 14.

Les concentrations plasmatiques obtenues chez ces quatre patients sont comprises entre 30 et 98 ng/ml pour le sertindole, 33 et 64 ng/ml pour le déhydrosertindole, 24 et 61 ng/ml pour le norsertindole. Les concentrations thérapeutiques usuelles se situant entre 50-100 ng/ml pour le sertindole, 37-70 ng/ml pour le déhydrosertindole et entre 15-40 ng/ml pour le norsertindole¹⁴⁶, les quatre dosages réalisés montrent la validité de cette méthode pour le suivi thérapeutique des patients, dans une gamme de concentrations comprises entre 5 et 100 ng/ml.

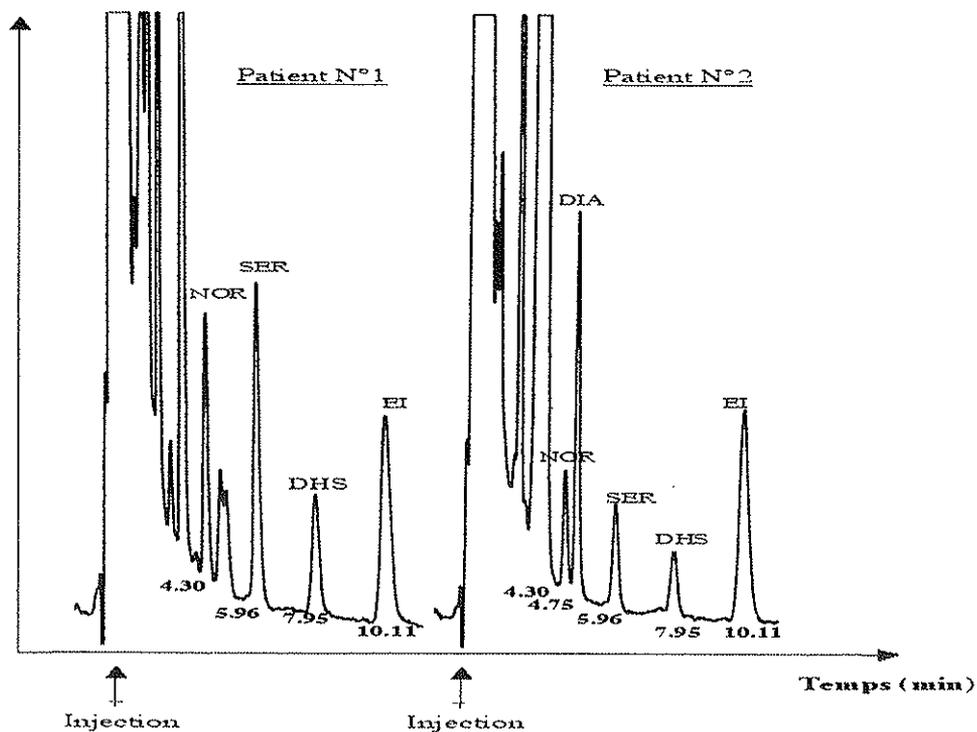


Figure 14: Chromatogrammes obtenus après extraction de plasma de 2 patients traités chroniquement par 20 mg de sertindole, par jour. Le patient N°2 est aussi traité par du diazépam. Norsertindole (NOR), sertindole (SER), déhydrosertindole (DHS), étalon interne (EI), diazépam (DIA).

II.3. Discussion-Conclusion

La méthode de dosage du sertindole et de ses deux métabolites développée pour notre étude, dans le plasma et le broyat cardiaque, est une méthode analytique validée avec une bonne linéarité, une bonne répétabilité et reproductibilité.

Cette méthode de dosage par chromatographie liquide à haute performance couplée à un spectrophotomètre ultra-violet est une technique spécifique, sensible, rapide et facile à mettre en œuvre ²¹.

La méthode d'extraction liquide-liquide permet de travailler sur des matrices biologiques plus complexes que le plasma, comme le broyat tissulaire cardiaque. Elle se caractérise par de bons coefficients d'extraction, ce qui permet une bonne sensibilité, une bonne précision et exactitude.

Le faible volume d'échantillon (500 µl), la sensibilité (limite de quantification à 5 ng/ml), la spécificité et la rapidité de l'analyse (11 min) font que cette technique pourra être utilisée, en routine, dans les laboratoires, pour le dosage plasmatique du sertindole et de ses métabolites chez des patients traités par ce médicament.

Avec les deux gammes de concentration validées (5 à 100 ng/ml et 100 à 1000 ng/ml), cette méthode de dosage pourra être utilisée dans un but de suivi thérapeutique des concentrations plasmatiques du sertindole et de ses métabolites, chez l'homme et dans le cadre d'intoxication ou surdosage. En effet, le suivi des concentrations thérapeutiques pour une adaptation de la posologie peut être nécessaire étant donné :

- les variations intra et inter-individuelles des concentrations plasmatiques liées aux voies de métabolisation,
- les nombreuses interactions pharmacocinétiques (cf I.1.8.)
- sa capacité concentration dépendante à allonger l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ^{17 147 64 148}.

III. ETUDE DE LA DISTRIBUTION MYOCARDIQUE DU SERTINDOLE ET DU DEHYDROSERTINDOLE *IN VIVO*, CHEZ LE COBAYE.

Après avoir mis au point et validé la méthode de dosage du sertindole et de ses métabolites dans le plasma et le broyat tissulaire cardiaque, la distribution de ses molécules dans le myocarde va être étudiée *in vivo* chez le cobaye. Dans un premier temps, sera déterminée la pharmacocinétique du sertindole et du dehydrosertindole, puis la distribution myocardique sera établie après administration unique et après administrations répétées.

III.1. Matériels et méthodes

III.1.1. Protocole d'expérimentation animale

- **Modèle animal**

Pour cette étude, le cobaye a été choisi comme modèle animal. Ils proviennent tous du même centre de production animale (Olivet, France). Dès leur arrivée, ils sont répartis de manière aléatoire dans des cages individuelles. Il s'agit de cobayes mâles pesant environ 300g. Ils sont maintenus dans des conditions de stabulation strictement contrôlées avec une température de 22 ± 1 °C, une hygrométrie de $55 \pm 5\%$, un cycle jour/nuit de 12 heures et une alimentation constituée d'eau et de granulés à volonté (UAR, France). L'expérimentation débute après 3 jours d'acclimatation dans le laboratoire. Les principes de manipulation des animaux ont été respectés (NIH Publication N°85-23 révisé en 1985).

- **Mode opératoire**

- Préparation et mode d'administration du sertindole

La solution à administrer est préparée par dissolution de sertindole dans de l'acide tartrique à 0,15% (Prolabo, France) ¹⁴⁹. Le sertindole est injecté à chaque cobaye par voie intrapéritonéale, en fonction de son poids. Trois doses seront testées, 1, 4 et 8mg/kg.

- Modalités de prélèvements et préparation des échantillons biologiques

Après avoir assommé les animaux, le thorax est ouvert et le sang cardiaque est prélevé dans un tube hépariné par ponction intracardiaque directe, puis centrifugé 10 minutes à 3000 tours/minutes. Le plasma est recueilli, aliquoté et congelé à -20°C , jusqu'au dosage. Le cœur est prélevé, lavé dans du tampon isotonique froid (3 lavages) puis séché sur papier filtre, pesé et congelé. Le tampon isotonique est obtenu par dissolution dans un litre d'eau distillée de 10,27g d'hydrogénophosphate disodique ($\text{Na}_2\text{HPO}_4, 2\text{H}_2\text{O}$), de 1,769g de dihydrogénophosphate de potassium (KH_2PO_4) et de 3,974 g de chlorure de sodium (NaCl).

- **Expérimentations**

Trois expérimentations ont été réalisées.

- Pharmacocinétique

L'étude de la pharmacocinétique du sertindole et de ses métabolites chez le cobaye a été réalisée après administration par voie intrapéritonéale d'une dose de 4 mg/kg de sertindole à plusieurs animaux. Les cobayes ont été sacrifiés à 15, 30 et 45 minutes, 1h, 2h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 10h, 12h, 18h et 24 heures (n= 1 à 3 animaux par temps). Les concentrations plasmatiques et cardiaques ont été déterminées par la méthode de dosage décrite précédemment au chapitre II.

- Administration unique

Pour l'étude de la distribution myocardique du sertindole et du déhydrosertindole, après une administration unique par voie intrapéritonéale, trois doses de sertindole ont été testées : 1, 4 et 8 mg/kg. Le protocole est décrit dans le tableau 15. A partir des résultats de l'étude de pharmacocinétique, il est choisi de sacrifier les animaux au pic des concentrations plasmatiques (T_{max}) soit 1 heure après l'injection pour l'étude du sertindole et 7 heures après pour le déhydrosertindole (figure 15).

- Administrations répétées

L'étude de la distribution myocardique du sertindole et du déhydrosertindole a été évaluée après administrations répétées par voie intrapéritonéale d'une dose de 4 mg/kg de sertindole pendant 8 jours, et sacrifice des cobayes 1 heure ou 7 heures après la dernière injection (tableau 15).

Dose (mg/kg)	Nombre d'injections de sertindole	Molécule dosée	Heure des prélèvements après la dernière injection	Nombre d'animaux
1	1	sertindole	1 h	8
1	1	déhydrosertindole	7 h	4
4	1	sertindole	1 h	8
4	1	déhydrosertindole	7 h	4
8	1	sertindole	1 h	8
8	1	déhydrosertindole	7 h	4
4	1/ jour- 8 jours	sertindole	1 h	4
4	1/ jour- 8 jours	déhydrosertindole	7 h	4

Tableau 15: Protocole d'expérimentation animale.

III.1.2. Méthodologie et Statistiques

- **Calcul de la distribution dans le myocarde**

Les études de liaison tissulaire *in vivo* peuvent être réalisées en mesurant le rapport des concentrations tissulaires cardiaques et plasmatiques¹⁵⁰. Ce rapport est le coefficient de partage ou le coefficient de distribution tissu-plasma (Kp). Les concentrations de sertindole non liées aux protéines ne pouvant être déterminées directement dans les tissus, cette approche est indirecte, et se fonde sur l'hypothèse que la concentration libre dans le tissu est identique à la concentration libre dans le plasma, à l'état d'équilibre. Nous avons alors vérifié que l'état d'équilibre entre le tissu cardiaque et le plasma était bien atteint au moment des prélèvements soit une 1 heure après l'injection pour la distribution du sertindole et 7 heures pour le déhydrosertindole. Le coefficient de distribution Kp a été calculé selon cette formule¹⁵⁰ :

$$Kp = [\text{Concentration}]_{\text{tissu cardiaque}} / [\text{Concentration}]_{\text{plasma}}$$

- **Tests statistiques**

Chaque point de mesure correspond à un ou plusieurs animaux, et chaque animal ne contribue qu'à un seul point de mesure (concentration plasmatique et tissulaire). Lors de l'étude de la pharmacocinétique, nous avons réalisé une régression linéaire avec un test de pente pour voir l'évolution du coefficient de distribution (Kp) au cours du temps. Puis d'autres régressions linéaires ont été effectuées pour déterminer la corrélation entre les concentrations plasmatiques et les concentrations cardiaques en fonction de la dose. Les régressions linéaires ont été calculées à l'aide du logiciel Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

Un test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour étudier la variation du Kp en fonction de la dose et pour déterminer l'influence d'une administration répétée par rapport à une dose unique sur le coefficient de distribution tissu cardiaque/plasma. Ce test est un test statistique non paramétrique pour plusieurs petits échantillons indépendants. Ces tests statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel Stata N°7 (Stata Corporation, College Station TX, USA).

III.2. Résultats

III.2.1. Pharmacocinétique

Nous avons réalisé une étude pharmacocinétique du sertindole et du déhydrosertindole chez le cobaye après administration par voie intrapéritonéale d'une dose de 4 mg/kg de sertindole. L'évolution du coefficient de distribution myocardique (Kp) et des concentrations plasmatiques et cardiaques en fonction du temps sont représentées à la figure 15.

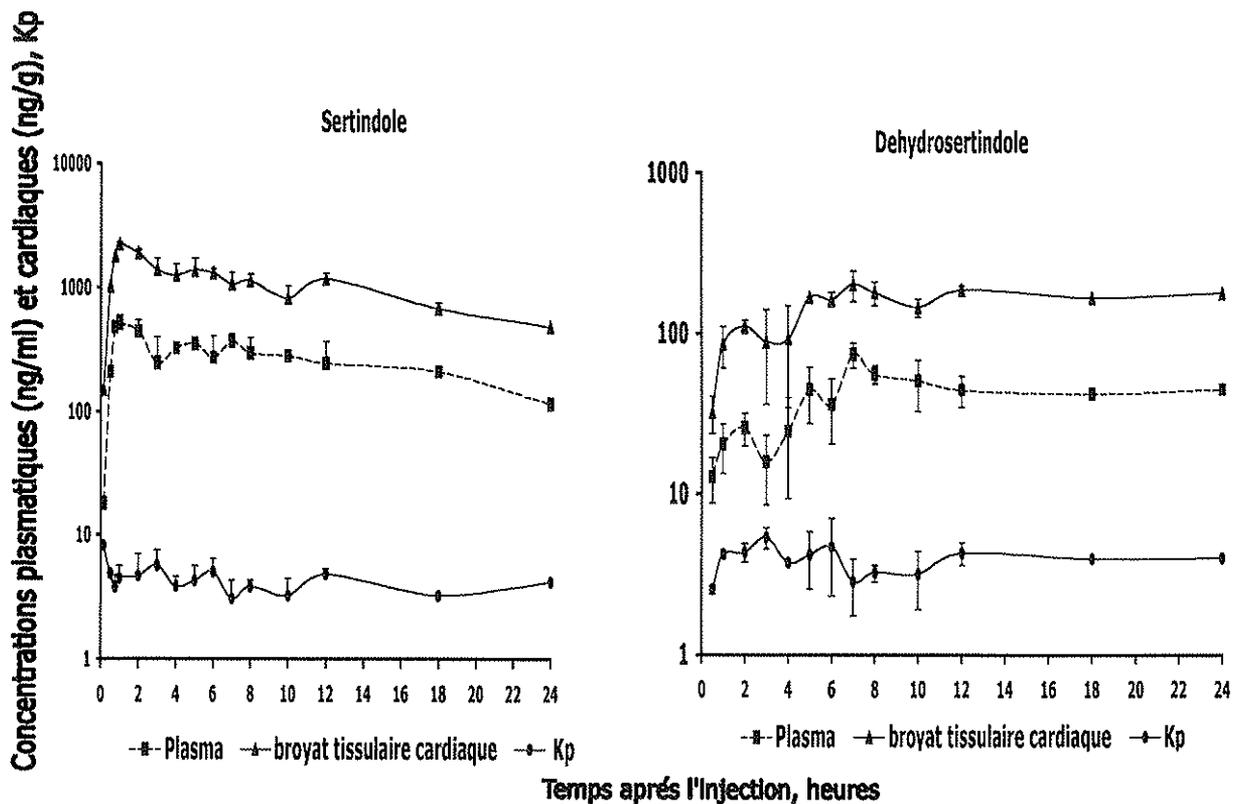


Figure 15 : Evolution du Kp, des concentrations plasmatiques et cardiaques du sertindole et du déhydrosertindole en fonction du temps, après administration d'une dose unique de sertindole à 4 mg/kg par voie intrapéritonéale, chez le cobaye (moyenne \pm SD, n = 1 à 3 animaux par temps) ; Kp = ratio des concentrations cardiaques sur les concentrations plasmatiques.

Chez le cobaye, après administration par voie intrapéritonéale de sertindole, un seul métabolite, le déhydrosertindole a pu être détecté et quantifié dans le plasma et le broyat tissulaire cardiaque. Le sertindole et le déhydrosertindole sont présents en quantité mesurable

dans le plasma et le broyat tissulaire cardiaque dès les premiers prélèvements (15 minutes). Vingt-quatre heures après l'injection, leurs concentrations dans le plasma et le cœur sont encore importantes.

Le tableau 16 présente les paramètres pharmacocinétiques calculés à l'aide du logiciel Stata. Le temps (T_{max}) pour atteindre les concentrations maximales plasmatiques et cardiaques a pu être déterminé : le T_{max} est atteint une heure après l'injection pour le sertindole et sept heures après pour le déhydrosertindole. D'après la figure 15, les courbes semi-logarithmiques des concentrations plasmatiques et tissulaires évoluent parallèlement au cours du temps. Le rapport des concentrations tissulaires cardiaques et plasmatiques (K_p) semble donc constant quel que soit le temps après l'injection. Pour le vérifier, une régression linéaire suivie d'un test de pente ont été effectués. La pente de la régression linéaire n'est pas statistiquement différente de zéro ($y = -0,01x + 3,95$; $p = 0,81$ pour le déhydrosertindole et $y = -0,04x + 4,45$; $p = 0,5$ pour le sertindole). D'après ces équations, le K_p correspond donc à la constante et il est de 4,45 pour le sertindole et de 3,95 pour le déhydrosertindole. Il ne varie pas au cours du temps, pour les deux molécules. Puisque que le K_p est constant dès les premiers prélèvements effectués 30 minutes après l'injection, l'équilibre entre les concentrations plasmatiques et cardiaques est donc atteint très rapidement.

		C_{max} ng/ml ou ng/g	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{24h} ng.h/ml ou ng.h/g	$K_p = \text{Ratio } AUC_{24h}$ myocarde/ plasma
Sertindole	Plasma	504.77	1	11.68	5995.29	
	Myocarde	2212.42	1	13.49	24481.68	4.08
Déhydrosertindole	Plasma	73.68	7	55.31	969.93	
	Myocarde	202.56	7	-	3784.65	3.90

Tableau 16 : Paramètres pharmacocinétiques du sertindole et du déhydrosertindole dans le plasma et le myocarde chez le cobaye, après administration d'une dose unique de 4mg/kg de sertindole par voie intrapéritonéale. Calculs réalisés à partir d'un modèle non compartimental à l'aide du logiciel Stata. C_{max} : concentration maximale. T_{max} : temps après l'injection pour atteindre le C_{max} . $t_{1/2}$: demi- vie d'élimination estimée. AUC_{24h} : l'aire sous la courbe jusqu'au dernier temps mesuré (24h).

III.2.2. Distribution myocardique après administration en dose unique

Les valeurs moyennes des concentrations plasmatiques et cardiaques de sertindole et de déhydrosertindole obtenues après administration par voie intrapéritonéale d'une dose unique de 1, 4 ou 8 mg/kg sont résumées dans la figure 16. Les concentrations plasmatiques et cardiaques du sertindole et du déhydrosertindole augmentent avec les doses de sertindole administrées. Les concentrations plasmatiques et cardiaques sont corrélées à la dose de sertindole administrée : $y = 159,31x - 61,43$, $r^2 = 0,82$ pour le sertindole et $y = 10,94x + 3,36$, $r^2 = 0,94$ pour le déhydrosertindole, dans le plasma; $y = 552,23x + 167,31$, $r^2 = 0,90$ pour le sertindole et $y = 56,14x - 6,01$, $r^2 = 0,95$ pour le déhydrosertindole, dans le coeur ($p < 0,001$).

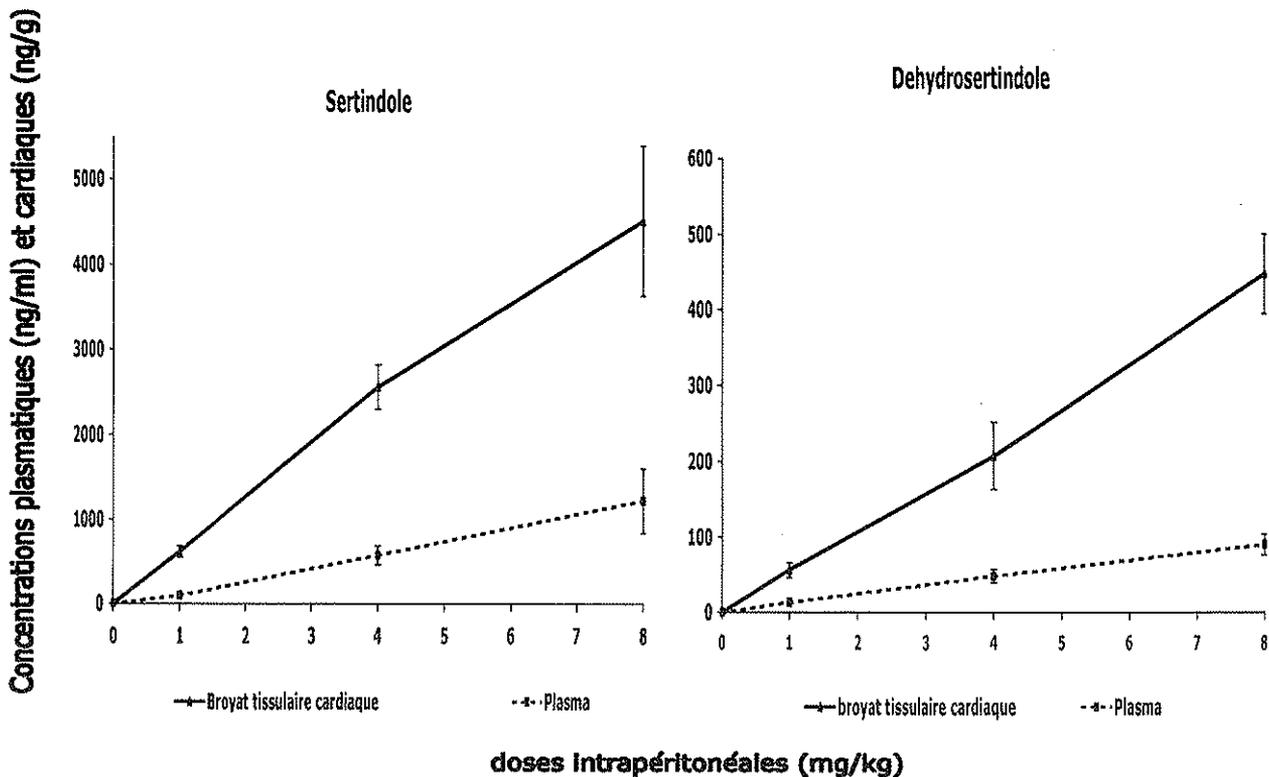


Figure 16 : Concentrations plasmatiques et cardiaques du sertindole et du déhydrosertindole, après administration d'une dose unique (1, 4 ou 8mg/kg) de sertindole par voie intrapéritonéale chez le cobaye (moyenne \pm SD, n=8 animaux pour le sertindole, n=4 pour le déhydrosertindole).

Pour chaque dose administrée, et chaque molécule, le coefficient de distribution (Kp) moyen a été calculé et est présenté dans le tableau 17.

	Dose (mg/kg)	Kp (moyenne ± SD)
Sertindole (n=8)	1	6,34 ± 0,83
	4	4,44 ± 0,84
	8	3,95 ± 1,02
Déhydrosertindole (n=4)	1	4,25 ± 0,88
	4	4,27 ± 0,73
	8	5,10 ± 1,22

Tableau 17: Coefficient de distribution moyen (Kp) du sertindole et du déhydrosertindole après une administration unique de sertindole par voie intrapéritonéale à différentes doses (moyenne ± SD, n=8 pour le sertindole, n=4 pour le déhydrosertindole)

Le Kp moyen varie de 3,95 à 6,34 pour le sertindole et de 4,25 à 5,1 pour le déhydrosertindole. A l'aide du test non paramétrique de Kruskal-Wallis, une différence statistiquement significative entre la dose de 1 mg/kg et les doses de 4 et 8 mg/kg, a pu être mise en évidence, pour le sertindole (Kruskal-Wallis, p = 0,002 entre 1 et 4 mg/kg ; p = 0,0016 entre 1 et 8 mg/kg).

La relation entre les concentrations plasmatiques et cardiaques a été déterminée à partir de la figure 17, où sont représentées les concentrations cardiaques en fonction des concentrations plasmatiques de sertindole et de déhydrosertindole, toutes doses confondues. Cette figure montre une corrélation linéaire significative entre les concentrations plasmatiques et cardiaques pour le sertindole ($y = 3,06x + 632,38$, $r^2 = 0,86$, $p < 0,001$) et le déhydrosertindole ($y = 4,73x - 2,89$, $r^2 = 0,86$, $p < 0,001$). Le K_p étant le ratio des concentrations cardiaques sur les concentrations plasmatiques, il correspond alors à la pente des droites de régression. Le K_p est donc constant, la distribution myocardique ne varie pas avec les concentrations plasmatiques de sertindole ou de déhydrosertindole, dans la limite des concentrations observées.

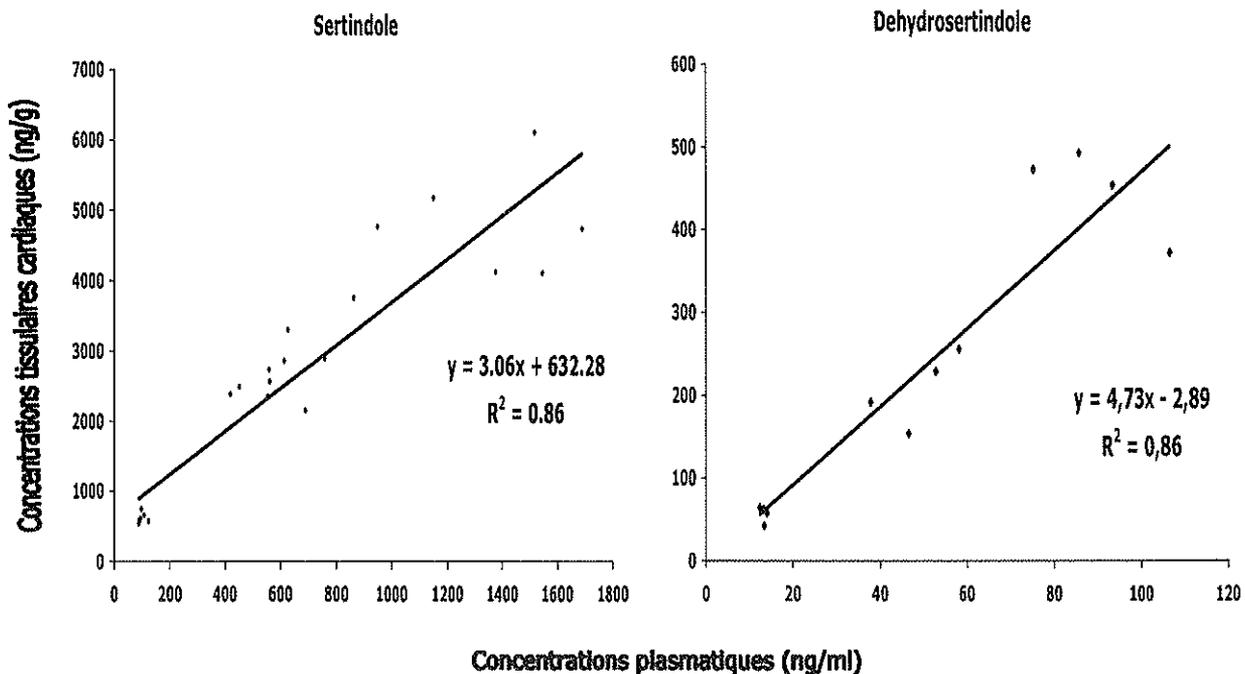


Figure 17: Concentrations tissulaires cardiaques de sertindole et déhydrosertindole *versus* concentrations plasmatiques, après administration d'une dose unique de sertindole, chez le cobaye, toutes doses confondues (n=8 animaux par dose pour le sertindole, n=4 pour le déhydrosertindole). Corrélation concentrations tissulaires cardiaques/plasmatiques.

Pour cette étude, on retiendra comme valeur du coefficient de distribution cardiaque, les valeurs obtenues par les droites de régression (figure 17) toutes doses confondues, soit 3,1 pour le sertindole et 4,7 pour le dehydrosertindole.

III.2.3. Distribution myocardique après administration en dose répétée

Les valeurs moyennes des concentrations plasmatiques et cardiaques du sertindole et du déhydrosertindole obtenues après injection par voie intrapéritonéale d'une dose de 4 mg/kg de sertindole, une fois par jour pendant 8 jours sont présentées dans la figure 18. Les coefficients de distribution myocardiques moyens (Kp) correspondant sont de 4,58 pour le sertindole et 4,89 pour le déhydrosertindole (tableau 18).

	Dose (mg/kg)	Nombre d'animaux	Kp moyen ± SD
Sertindole	4	4	4,58 ± 0,81
Déhydrosertindole	4	4	4,89 ± 0,59

Tableau 18: Coefficient de distribution moyen du sertindole et du déhydrosertindole après administration répétée d'une dose de 4 mg/kg de sertindole pendant 8 jours.

La figure 18 représente le ratio des concentrations cardiaques sur les concentrations plasmatiques des deux molécules, après administration unique et répétée de 4mg/kg de sertindole chez le cobaye.

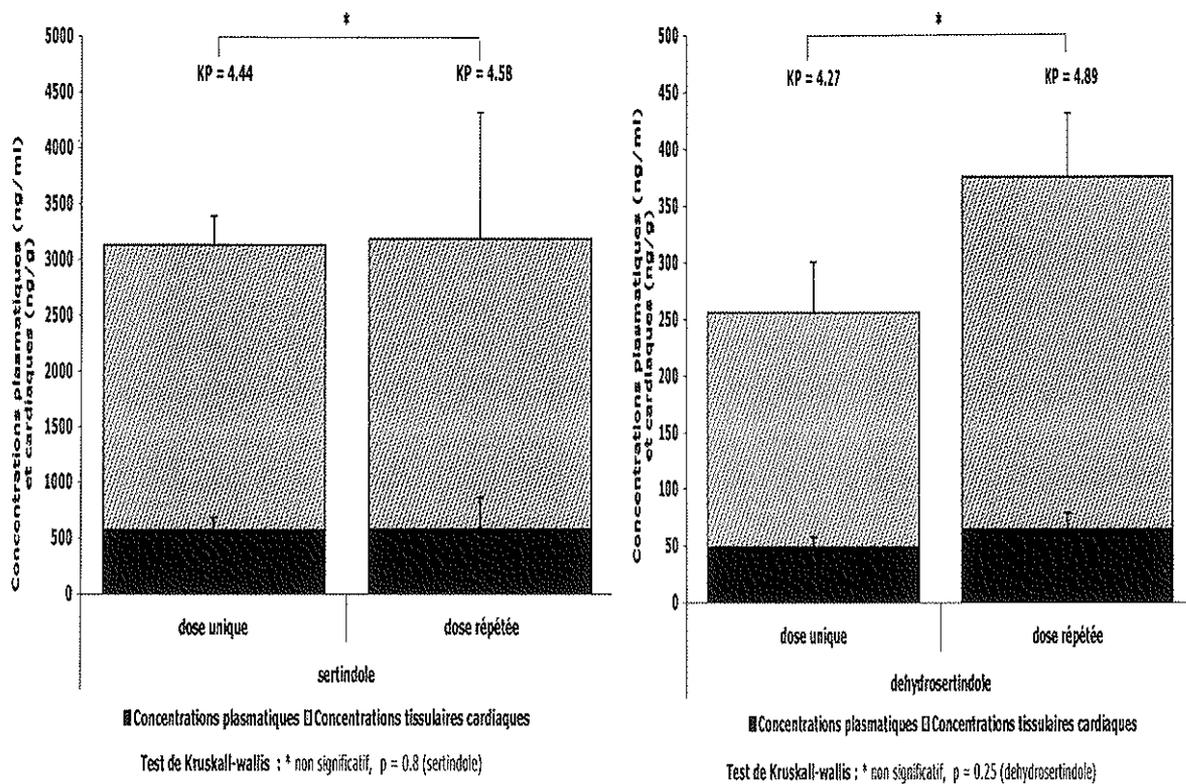


Figure 18: Comparaison entre les concentrations plasmatiques, les concentrations tissulaires cardiaques et les Kp après administration d'une dose unique et d'une dose répétée de 4 mg/kg de sertindole par voie intrapéritonéale.

Les concentrations plasmatiques de sertindole et de déhydrosertindole sont similaires après administration d'une dose unique ou répétée (test de Kruskal-Wallis, $p=0,73$ pour le sertindole, $p= 0,015$ pour le déhydrosertindole). Les concentrations myocardiques de sertindole sont similaires après administration d'une dose unique ou répétée (test de Kruskal-Wallis, $p=0,4$). Elles sont différentes pour le déhydrosertindole (test de Kruskal-Wallis, $p=0,04$).

Si l'on compare les coefficients de distribution moyens (K_p), obtenus après administration d'une dose unique ou répétée de sertindole, on constate qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative (test de Kruskal-Wallis, $p = 0,8$ pour le sertindole et $p = 0,25$ pour le déhydrosertindole). Par conséquent, la durée du traitement ne semble pas modifier la distribution myocardique du sertindole, aux doses utilisées. Il n'apparaît aucune accumulation ni globale ni différentielle du sertindole chez le cobaye (figure 18).

III.3. Discussion

La plupart des antipsychotiques allongent l'intervalle QT à l'ECG. En raison des modifications électrophysiologiques qu'ils provoquent, ils sont suspectés d'être à l'origine d'un certain nombre de morts subites et d'arythmies chez les patients schizophrènes². Dans ce contexte, le sertindole a été suspendu du marché temporairement puis réintroduit avec certaines restrictions.

D'après les données de la littérature, ces médicaments sont capables d'allonger l'intervalle QT, en bloquant les canaux potassiques I_{kr} des cellules cardiaques^{15 16}. Les études expérimentales *in vitro* et *in vivo* montrent un allongement de la durée du potentiel d'action et de l'intervalle QT qui est concentration dépendant^{17 18 136}. Mais ces résultats ne se traduisent pas toujours cliniquement en un risque plus élevé de torsades de pointes ou de morts subites dans les essais cliniques ou les études de pharmacoépidémiologie. Il faut noter qu'il existe des zones d'ombre quant à la relation exacte entre l'inhibition du canal potassique et l'augmentation de l'intervalle QT en clinique. De même qu'en est-il de la pertinence des résultats *in vitro* par rapport aux concentrations tissulaires atteintes *in vivo* ? Plusieurs auteurs ont souligné l'importance de l'interprétation des données électrophysiologiques *in vitro* étant donné l'absence dans ces études de certains paramètres pharmacodynamiques (influence des catécholamines, autres canaux, récepteurs....) et pharmacocinétiques (distribution, métabolisme)^{15 20}. L'exemple de la terfénaire et de l'astémizole, deux antihistaminiques retirés du marché en raison de leur cardiotoxicité, montre que leur distribution myocardique a révélé une accumulation dans le cœur, avec des concentrations cardiaques 200 et 400 fois plus élevées (respectivement) que dans le plasma¹⁵¹. Dans ce contexte, nous avons déterminé la distribution myocardique du sertindole et de son métabolite le dehydrosertindole chez l'animal.

D'après nos résultats, le sertindole et le dehydrosertindole se distribuent bien dans le myocarde. La distribution myocardique du norsertindole n'a pas été étudiée car il n'a pas été détecté chez le cobaye aux doses utilisées. C'est un métabolite qui est présent chez l'homme à des concentrations beaucoup plus faibles que le métabolite principal, le dehydrosertindole. De plus, il présente moins d'intérêt car son effet sur l'allongement de l'intervalle QT est inférieur aux deux autres molécules¹³⁵.

L'étude de la pharmacocinétique du sertindole chez le cobaye nous a permis d'évaluer sa métabolisation et le temps (Tmax) pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques et cardiaques. Dans nos études de distribution à dose unique et répétée, les prélèvements sanguins et cardiaques ont été réalisés au Tmax, pour une meilleure sensibilité des dosages.

Il nous a semblé pertinent d'étudier la fixation myocardique de ces molécules en administration unique tout d'abord puis en administration répétée dans la mesure où ce médicament est indiqué en traitement chronique chez l'homme et que sa demi-vie d'élimination terminale est longue.

La dose injectée de 1mg/kg a permis d'atteindre des concentrations plasmatiques chez le cobaye du même ordre que celles présentes chez l'homme lors d'un traitement continu [entre 50 et 100 ng/ml pour le sertindole et 40 – 60 ng/ml pour le déhydrosertindole]⁵⁹. Notre dose maximale testée de 8 mg/kg donne des concentrations plasmatiques en sertindole de l'ordre de 1200 ng/ml ce qui correspondrait chez l'homme à une concentration 12 à 24 fois supérieure aux concentrations thérapeutiques. Ce niveau de concentration peut être atteint au cours de surdosages, fréquents chez les patients schizophrènes.

D'après nos résultats, le coefficient de distribution entre le tissu cardiaque et le plasma est constant quelles que soient la concentration plasmatique, la durée du traitement et l'heure du prélèvement. Les concentrations cardiaques de sertindole et de dehydrosertindole sont respectivement, 3,1 fois et 4,7 fois supérieures aux concentrations plasmatiques. De plus, la distribution est équivalente après une dose simple et une dose répétée. Aucune accumulation n'a été constatée dans le plasma et le cœur de cobaye pour les deux molécules, aux doses administrées. Lors d'une étude chez le rat après une dose de 2mg/kg de sertindole, la distribution tissulaire du sertindole a été déterminée dans plusieurs tissus mais pas dans le cœur⁵⁸. Le Kp que nous avons obtenu pour le myocarde est inférieur aux Kp des autres tissus étudiés, le poumon (Kp =47,2), le foie (Kp =27,7), le cerveau (Kp =6,7).

Le coefficient de distribution myocardique (Kp) du sertindole a été comparé à celui d'autres antipsychotiques déterminés dans des conditions identiques, dans notre laboratoire, après administration unique par voie intrapéritonéale chez le cobaye²².

En fonction des valeurs du Kp, les molécules se répartissent en deux groupes : le premier avec un Kp aux alentours de 2-3 comprend la clozapine (2,2), l'olanzapine (2,7) et le

sertindole (3,1), le second avec un Kp entre 4-6, inclu la rispéridone (4,4) et l'halopéridol (6,4). Dans le premier groupe, trois cas de morts subites ont été publiés avec la clozapine, et dans le second groupe 23 cas. Il apparaît une relation entre la distribution cardiaque des antipsychotiques et les cas rapportés de morts subites et d'arythmies. Les molécules ayant un coefficient de distribution supérieur à 4 semblent avoir un risque plus élevé de cardiotoxicité²².

Étant donné la forte relation linéaire entre les concentrations plasmatiques et cardiaques, la concentration plasmatique semble être un bon indicateur des concentrations myocardiques. En supposant que l'affinité tissulaire du sertindole soit équivalente entre le cobaye et l'homme, nos données obtenues chez le cobaye pourraient être appliquées chez l'homme avec certaines précautions. La pertinence des concentrations étudiées *in vitro* pourrait alors être discutée. Les concentrations cardiaques obtenues chez le cobaye correspondent à celles utilisées pour les études *in vitro*^{17 18}. A partir des concentrations plasmatiques (50-100ng/ml) retrouvées chez l'homme, les concentrations cardiaques pourraient être comprises entre 155 et 310 ng/ml (0,35 et 0,70 μ M) en thérapeutique. Ces mêmes concentrations ont été étudiées lors des études électrophysiologiques sur des fibres de Purkinje (figure 9, page 41)¹⁸. D'après cette étude, un faible allongement de la durée du potentiel d'action est observé avec des concentrations myocardiques de sertindole inférieures à 1 μ M correspondant à des concentrations pouvant être obtenues en thérapeutique. L'effet maximal sur l'allongement de la durée du potentiel d'action serait atteint aux doses thérapeutiques maximales. Ainsi, en cas de surdosage, le risque d'allongement de la durée du potentiel d'action n'augmenterait pas. Ceci n'est pas le cas pour la rispéridone. La distribution cardiaque de la rispéridone a été étudiée *in vitro* et *in vivo* chez le cobaye²³. Les concentrations cardiaques de rispéridone sont 4,4 fois supérieures aux concentrations plasmatiques. A partir de ces résultats, les concentrations cardiaques de rispéridone ont été estimées chez l'homme à 0,03 μ M. D'après l'étude d'Adamantidis, l'allongement du potentiel d'action avec la rispéridone est inférieur à celui avec le sertindole aux concentrations thérapeutiques. L'effet de la rispéridone augmente de façon exponentielle à partir de 0,1 μ M, ce qui correspondrait à des concentrations plasmatiques d'environ 9ng/ml. De telles concentrations pourraient être rapidement atteintes au cours d'intoxications^{118 119} ou en cas d'interactions médicamenteuses. Les résultats d'Adamantidis en complément de nos résultats sur la distribution myocardique des antipsychotiques expliqueraient les cas plus nombreux d'allongement du QT, lors d'un traitement par sertindole que par rispéridone à dose thérapeutique. Cependant, en cas de

surdosage ou d'interactions pharmacocinétiques, le risque d'une modification électrophysiologique serait plus élevé pour la rispéridone que pour le sertindole. Ceci est confirmé par la présence de cas rapportés de morts subites avec arythmies lors de surdosage avec la rispéridone et pas avec le sertindole^{94 118 119}. Ces résultats proviennent d'études réalisées chez l'animal et leur extrapolation à l'homme doit être prise avec précaution.

Le sertindole, au cours des études précliniques se caractérise par une capacité supérieure à bloquer les canaux potassiques HERG par rapport aux autres antipsychotiques. Il a également montré un allongement de l'intervalle QT supérieur aux autres antipsychotiques lors des essais cliniques. Cependant, il n'y a pas de lien évident entre l'allongement induit par le sertindole et le risque de torsades de pointes ou de mort subite. Plusieurs études épidémiologiques menées en post-marketing, ne trouvent aucune confirmation d'un excès de risque de mortalité sous sertindole¹⁴³ par rapport aux autres antipsychotiques.

Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'aux concentrations thérapeutiques, l'effet du sertindole au niveau cardiaque est maximal (cf Adamantidis). De plus, le sertindole avec son action antagoniste α 1-adrénergique a un effet protecteur vis-à-vis de l'allongement du QT, en induisant une légère tachycardie. Cependant, lors d'association avec un autre médicament allongeant l'intervalle QT ou en cas de pathologie cardiaque concomitante, le sertindole dans ces conditions contribuerait à une action arythmogène.

CONCLUSION

Etant donné le nombre de cas rapportés d'allongement de l'intervalle QT, de torsades de pointes et de morts subites chez des patients schizophrènes sous antipsychotiques, nous nous sommes intéressés à un nouvel antipsychotique atypique, le sertindole, suspendu momentanément pour une suspicion de cardiotoxicité. Face aux études réalisées *in vitro* sur cette molécule, nous avons voulu estimer sa distribution myocardique.

Le sertindole et le dehydrosertindole se distribuent largement dans le myocarde. Les concentrations cardiaques de sertindole sont 3,1 fois supérieures aux concentrations plasmatiques chez le cobaye. Lors d'une administration répétée, aucune accumulation n'a été constatée aux doses utilisées. Il existe une forte corrélation entre les concentrations plasmatiques et cardiaques pour le sertindole et son métabolite. Les concentrations plasmatiques semblent être un bon indicateur des concentrations cardiaques.

L'étude de la distribution myocardique des molécules cardiotoxiques pourrait être une approche complémentaire aux études précliniques dans l'évaluation de la cardiotoxicité relative des molécules. Elle permet de situer les concentrations étudiées *in vitro*, et d'expliquer d'éventuelles discordances entre les résultats *in vitro* et la clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2000;23(3):215-28.
2. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355(9209):1048-52.
3. Liberatore MA, Robinson DS. Torsade de pointes: a mechanism for sudden death associated with neuroleptic drug therapy? *J Clin Psychopharmacol* 1984;4(3):143-6.
4. Mehtonen O, Aranko K, Malkonen L, Vapaatalo H. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs : 49 cases in Finland. *Acta Psych Scand* 1991;84(58-64).
5. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(12):1161-7.
6. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173:11-53.
7. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997;171:502-8.
8. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991;36(4):239-45.
9. Leestma J, Koenig K. Sudden death and phenothiazines. *Arch Gen Psych* 1968;18:137-148.
10. Warner J, Barnes T, Henry J. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psych Scand* 1996;93(4):311-313.
11. Czekalla J, Kollack-Walker S, Beasley CM, Jr. Cardiac safety parameters of olanzapine: comparison with other atypical and typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 2:35-40.
12. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212-7.
13. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21(15):1216-31.

14. Kitayama H, Kiuchi K, Nejima J, Katoh T, Takano T, Hayakawa H. Long-term treatment with antipsychotic drugs in conventional doses prolonged QTc dispersion, but did not increase ventricular tachyarrhythmias in patients with schizophrenia in the absence of cardiac disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55(4):259-62.
15. Kongsamut S, Kang J, Chen XL, Roehr J, Rampe D. A comparison of the receptor binding and HERG channel affinities for a series of antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol* 2002;450(1):37-41.
16. Rampe D, Murawsky MK, Grau J, Lewis EW. The antipsychotic agent sertindole is a high affinity antagonist of the human cardiac potassium channel HERG. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286(2):788-93.
17. Drici MD, Wang WX, Liu XK, Woosley RL, Flockhart DA. Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(6):477-81.
18. Adamantidis MM, Kerram P, Dupuis BA. In vitro electrophysiological detection of iatrogenic arrhythmogenicity. *Fundam Clin Pharmacol* 1994;8(5):391-407.
19. Rawlins M. Message from Professor M Rawlins, Chairman, Committee on Safety of Medicines. Suspension of availability of Sertindole (Serdolect): <http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safctymessages/serdolect.htm>, 1998.
20. Titier K, Girodet P, Verdoux H, Molimard M, Begaud B, Haverkamp W, et al. Atypical antipsychotics : From potassium channel to torsade de pointes and sudden death. *Drug safety* 2004 (in press).
21. Canal-Raffin M, Déridet E, Titier K, Moore N. Simplified high-performance liquid chromatographic method for determination of sertindole, dehydrosertindole and norsertindole, in plasma. *J. Chromatogr. B* 2004;(in press).
22. Titier K, Canal M, Abdelilah A, Gromb S, Molimard M, N. M. Determination of myocardium binding of a series of antipsychotic drugs : comparison with their ability to induce arrhythmia and sudden death in clinical practice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;199:52-60.
23. Titier K, Deridet E, Moore N. In vivo and in vitro myocardial binding of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;180(2):145-9.
24. Agency CoSoMMC. Suspension of availability of Sertindole (Serdolect). *Current Problems* 1999;25(1).
25. Anonymous. Suspension of availability of sertindole (Serdolect). *Current Problems in Pharmacovigilance* 1999;25:1.

26. Agency MC. Restricted re-introduction of the atypical antipsychotic sertindole (Serdolect): <http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/serdolect3.htm>, 2002.
27. Morel P, Erik Sprunk-Jansen, CEO de Lundbeck. *Pharmaceutiques* 2002;102:53-55.
28. Richard D, Senon J, Azarias P. Les molécules atypiques. *Le moniteur hospitalier* 1997;109:4-14.
29. Cousin F. Syndromes schizophréniques. *Impact Internat, Psychiatrie* 1998;N°10:101-114.
30. Karila L, Boss V, Layet L. Schizophrénie. *Psychiatrie de l'adulte, de l'enfant et de l'adolescent* 2000:110-119.
31. Mueser K, McGurk S. Schizophrenia. *Lancet* 2004;363:2063-72.
32. Jablensky A. The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;28:111-25.
33. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper J. Schizophrenia: manifestations, incidence, and course in different cultures - a World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monograph Suppl* 1992;1992(20):1-97.
34. Jablensky A, Eaton W. Schizophrenia. In: Baillière, editor. *Epidemiological Psychiatry*. Londres, 1995:283-306.
35. De Beaupaire R. Epidemiologie de la schizophrénie. In: Vidon G, editor. *Schizophrénie en france*. Frison-Roche ed, 2000:11-32.
36. Gur R, Arnold S. Neurobiology of schizophrenia. In: Schatzberg A, Nemeroff C, editors. *Text Book of Psychopharmacology. The American psychiatric publishing, third edition*.
37. Pinoit J, Gimenez F, Belon J. *Psychiatrie*, 2000.
38. Roth B, Meltzer H. The role of serotonin in schizophrenia. In: Blomm F, Kupfer D, editors. *Psychopharmacology : the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:1215-1227.
39. Crow T, Baker H, Cross A, MH. J, al. e. Monoamine mechanisms in chronic schizophrenia : postmortem neurochemical findings. *Br J Psychiatry* 1979;134:249-256.
40. Guise S, Soubrouillard C, Blin O. Récepteurs dopaminergiques D₂ et sérotoninergiques 5HT₂ : fonctions, interactions et conséquences cliniques dans le champ des schizophrénies. *L'Encéphale* 1997;23(2s):10-16.
41. Risch SG. Pathophysiology of schizophrenia and the role of newer antipsychotics. *Pharmacother* 1996;16(suppl):11S-14S.
42. Davis K, al. e. Dopamine in schizophrenia : a review and reconceptualisation. *Am J Psychiatry* 1991;148(11):1474-1486.

43. Costentin J. Réceptologie des psychoses : systèmes dopaminergiques. *La Lettre du Pharmacologue* 1997;11(Suppl 10):4-10.
44. EMEA. Sertindole. Committee for Proprietary Medicinal Products: emea.org, 2002.
45. Arnt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology* 1998;18(2):63-101.
46. Markowitz JS, Brown CS, Moore TR. Atypical antipsychotics. Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann Pharmacother* 1999;33(1):73-85.
47. Delay J, Deniker P. *Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie*, 1961.
48. Antipsychotiques. Les molécules atypiques. *Le moniteur hospitalier* 1997;100.
49. Meltzer H. Pré-clinical pharmacology of atypical antipsychotic drugs : a selective review. *Br J Psychiatry* 1996;129:23-31.
50. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153:466-476.
51. Ugedo L, Grenhoff J, Svensson TH. Ritanserin, a 5-HT₂ receptor antagonist, activates midbrain dopamine neurons by blocking serotonergic inhibition. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;98(1):45-50.
52. Hamon H. Sérotonine et schizophrénie. *La Lettre du Pharmacologue* 1997;11 (Suppl 10):11-17.
53. Richelson E. Preclinical pharmacology of neuroleptics : focus on new generation compounds. *J Clin Psychiatry* 1996;57(11):4-11.
54. Kostowski W, Gumulka W, Cxlonkowski A. Reduced cataleptogenic effects of some neuroleptics in rats with lesioned midbrain raphe and treated with p-chlorophenylalanine. *Brain Res* 1972;48:443-6.
55. Maj J, Sarnek J, Klimek V, Rawlow A. On the anticataleptic action of cyproheptadine. *Pharmacol Biochem Behav* 1976;5(2):201-5.
56. Olie J, Ghaoui S, Bayle F. Les nouveaux antipsychotiques. *L'Encéphale* 1999;supplément III:52_60.
57. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996;57 Suppl 11:12-25.
58. Lundbeck pc. Drug Metabolism Report N° 56. *Overview and Summary of the Pharmacokinetics and Biopharmaceutics of Sertindole* 1995.
59. Population pharmacokinetics of sertindole during long-term treatment of patients with schizophrenia. 35th meeting of the American College of neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico; 1996.

60. Wong SL, Menacherry S, Mulford D, Schmitz PJ, Locke C, Granneman GR. Pharmacokinetics of sertindole and dehydrosertindole in volunteers with normal or impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52(3):223-27.
61. Kane M. Sertindole : a review of clinical efficacy. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;13(3):S59-S64.
62. A European dose-range study comparing the efficacy, tolerability and safety of four doses of sertindole and one dose of haloperidol in schizophrenic patients. 35 th American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting, San Juan, Puerto Rico; 1996.
63. Daniel DG, Wozniak P, Mack RJ, McCarthy BG. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. The Sertindole Study Group. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(1):61-9.
64. Zimbhoff DL, Kane JM, Tamminga CA, Daniel DG, Mack RJ, Wozniak PJ, et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Sertindole Study Group. *Am J Psychiatry* 1997;154(6):782-91.
65. Van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, Kardatzke D, Sebree TB. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124(1-2):168-75.
66. *Martindale. The complete drug reference*: Pharmaceutics Press.
67. Garson A. How to measure the QT interval. What is normal? *Am J Cardiol* 1993;72(6):14B-16B.
68. Vacheron A. Mesurer l'espace QT. *Le concours médical* 1999;121(22):1705.
69. Garson A. How to measure the QT interval-what is normal? *Am J Cardiol* 1993;72:14B-16B.
70. Jaillon P, Dupuis B, Dahan R. Etudes électrophysiologiques précliniques et cliniques en vue d'un effet proarythmique (torsades de pointes) iatrogène. *Thérapie* 1997;52(4):271-280.
71. Le Heuzey J, Davy J, Weissenburger J, Guicheney P, al e. Intervalle QT et médicaments. *Arch Mal Coeur* 1998;91(1):59-66.
72. Viskin S. Long QT syndromes and torsades de pointes. *Lancet* 1999;354:1625-1633.
73. Coumel P, Lucet V. Les syndromes de torsades de pointes. Variétés et limites. *Ann Cardiol Angeiol* 1986;4(205-213).
74. Tan HL, Hou CJ, Lauer MR, Sung RJ. Electrocardiographic mechanisms of the long QT interval syndrome and torsade de pointes. *Ann Intern Med* 1995;122:701-714.
75. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm country, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21-28.

76. Montout C, Casadebaig F, Lagnaoui R. Neuroleptics and mortality in schizophrenia : prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2002;57((2-3)):147-156.
77. Caldwell CB, Gottesman II. Schizophrenics kill themselves too : a review of risk factors for suicide. *schizophr Bull* 1990;16(4):571-589.
78. Allebeck P, Wistedt B. Mortality in schizophrenia. A ten-year follow-up based on the Stockholm County inpatient register. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43(7):650-3.
79. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in schizophrenic patients in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81(4):372-7.
80. Casadebaig F, Philippe A, al. e. La mortalité des malades mentaux en France. *Confrontations psychiatriques* 1993;35:265-272.
81. Saugstad LF, Odegard O. Mortality in psychiatric hospitals in Norway 1950--74. *Acta Psychiatr Scand* 1979;59(4):431-47.
82. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, Margolis DJ, Kimmel SE, Reynolds RF, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *Bmj* 2002;325(7372):1070.
83. Damecourt C, Castaigne A. Morts subites de l'adulte. *La revue du praticien* 1982;32(27):1843-1848.
84. Casadebaig F. Mortalité par suicides, accidents et causes indéterminées chez les malades mentaux hospitalisés 1968-1982. *Rev Epidém et Santé Publ* 1992;40:126-135.
85. Ruschena D, Mullen PE, Burgess P, Cordner SM, Barry-Walsh J, Drummer OH, et al. Sudden death in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1998;172:331-6.
86. Peele R, Von Loetzen IS. Phenothiazine deaths: a critical review. *Am J Psychiatry* 1973;130(3):306-9.
87. Schoonmaker FW, Osteen RT, Greenfield JC, Jr. Thioridazine (mellaril)-induced ventricular tachycardia controlled with an artificial pacemaker. *Ann Intern Med* 1966;65(5):1076-8.
88. Hollister LE, Kosek JC. Sudden Death During Treatment with Phenothiazine Derivatives. *Jama* 1965;192:1035-8.
89. Kelly HG, Fay JE, Lavery SG. Thioridazine Hydrochloride (Mellaril): Its Effect on the Electrocardiogram and a Report of Two Fatalities with Electrocardiographic Abnormalities. *Can Med Assoc J* 1963;89:546-54.
90. Kumar A. Sudden unexplained death in a psychiatric patient--a case report: the role of phenothiazines and physical restraint. *Med Sci Law* 1997;37(2):170-5.

91. Giles TD, Modlin RK. Death associated with ventricular arrhythmia and thioridazine hydrochloride. *Jama* 1968;205(2):108-10.
92. Thomas SH, Cooper PN. Sudden death in a patient taking antipsychotic drugs. *Postgrad Med J* 1998;74(873):445-6.
93. Kelly H, Fay J, Lavery S. Thioridazine hydrochloride (Melleril) : its effect on the electrocardiogram and a report of two fatalities with electrocardiographic abnormalities. *Can Med Assoc J* 1963;89:546-554.
94. Ravin DS, Levenson JW. Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy. *Ann Pharmacother* 1997;31(7-8):867-70.
95. Modai I, Hirschmann S, Rava A, al. e. Sudden death in patients receiving clozapine treatment : a preliminary investigation. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:325-327.
96. Turbott J, Cairns FJ. Sudden death and neuroleptic medication. *Am J Psychiatry* 1984;141(7):919-20.
97. Brown RP, Kocsis JH. Sudden death and antipsychotic drugs. *Hosp Community Psychiatry* 1984;35(5):486-91.
98. Lawrence K, Nasraway S, al. e. Conduction disturbances associated with administration of butyrophenones antipsychotics in the critically ill : a review of the literature. *Pharmacother* 1997;17(3):531-537.
99. Zarate CA, Jr., Patel J. Sudden cardiac death and antipsychotic drugs: do we know enough? *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(12):1168-71.
100. Glassman AH, Bigger JT, Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158(11):1774-82.
101. Zareba W, Lin D. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatry Quarterly* 2003;74:291-306.
102. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62(11):1649-71.
103. Hale AS. A review of the safety and tolerability of sertindole. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13 Suppl 3:S65-70.
104. Kriwisky M, Perry GY, Tarchitsky D, Gutman Y, Kishon Y. Haloperidol-induced torsades de pointes. *Chest* 1990;98(2):482-4.
105. Wilton LV, Heeley EL, Pickering RM, Shakir SA. Comparative study of mortality rates and cardiac dysrhythmias in post-marketing surveillance studies of sertindole and two other atypical antipsychotic drugs, risperidone and olanzapine. *J Psychopharmacol* 2001;15(2):120-6.

106. Fowler NO, McCall D, Chou TC, Holmes JC, Hanenson IB. Electrocardiographic changes and cardiac arrhythmias in patients receiving psychotropic drugs. *Am J Cardiol* 1976;37(2):223-30.
107. Huston JR, Bell GE. The effect of thioridazine hydrochloride and chlorpromazine on the electrocardiogram. *Jama* 1966;198(1):134-8.
108. Denvir MA, Sood A, Dow R, Brady AJ, Rankin AC. Thioridazine, diarrhoea and torsades de pointe. *J R Soc Med* 1998;91(3):145-7.
109. Flugelman MY, Tal A, Pollack S, Hefez A, Weisstub EB, Gotsman MS, et al. Psychotropic drugs and long QT syndromes: case reports. *J Clin Psychiatry* 1985;46(7):290-1.
110. O'Brien J, Rockwood R, Suh K. Haloperidol-induced Torsade de Pointes. *Ann Pharmacother* 1999;33:1046-1050.
111. Metzger E, Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(2):128-32.
112. Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and Torsades de Pointes. Three cases and a literature review. *Psychosomatics* 1995;36(6):541-9.
113. Lande G, Drouin E, Gauthier C, Chevallier JC, Godin JF, Chiffolleau A, et al. [Arrhythmogenic effects of sultopride chlorhydrate: clinical and cellular electrophysiological correlation]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992;11(6):629-35.
114. Montaz L, Varache N, Harry P, Aymes C, Turcant A, Delille F, et al. [Torsades de pointes during sultopride poisoning]. *J Toxicol Clin Exp* 1992;12(8):481-6.
115. Tracqui A, Mutter-Schmidt C, Kintz P, Berton C, Mangin P. Amisulpride poisoning: a report on two cases. *Hum Exp Toxicol* 1995;14(3):294-8.
116. Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M. Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br J Psychiatry* 2001;179:167-71.
117. Kang UG, Kwon JS, Ahn YM, Chung SJ, Ha JH, Koo YJ, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000;61(6):441-6.
118. Kopala LC, Day C, Dillman B, Gardner D. A case of risperidone overdose in early schizophrenia: a review of potential complications. *J Psychiatry Neurosci* 1998;23(5):305-8.
119. Laroussinie G, Zenut M, Beal M, Bernard C, Lavarenne J. [Acute poisoning by risperidone and ionic and electrocardiographic changes]. *Therapie* 1997;52(2):155-6.

120. Lo Vecchio F, Hamilton RJ, Hoffman RJ. Risperidone overdose. *Am J Emerg Med* 1996;14(1):95-6.
121. Tandon R, Harrigan E, Zorn SH. Ziprasidone : a novel antipsychotic with unique pharmacology and therapeutical potential. *J Serotonin Res* 1997;4:159-177.
122. Beelen AP, Yeo KT, Lewis LD. Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. *Hum Exp Toxicol* 2001;20(4):215-9.
123. Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE. QT interval prolongation associated with quetiapine (Seroquel) overdose. *Psychosomatics* 2000;41(1):63-5.
124. Agelink M, MaJewski T, Wurthmann C. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function : a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole and clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):8-13.
125. Pezawas L, Quiner S, Moertl D, Tauscher J, Barnas C, Kufferle B, et al. Efficacy, cardiac safety and tolerability of sertindole: a drug surveillance. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(4):207-14.
126. Victor W, Vieweg R. Mechanisms and risks of electrocardiographic QT interval prolongation when using antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2002;63(9):18-24.
127. Drici M, Benoit M. Les traitements antipsychotiques et le syndrome du QT long acquis médicamenteux. *La Lettre du Pharmacologue* 1999;13(9):225-229.
128. Roden D. Mechanisms and management of proarrhythmia. *Am J Cardiol* 1998;82:491-571.
129. Escande D. Pharmacogenetics of cardiac K(+) channels. *Eur J Pharmacol* 2000;410(2-3):281-287.
130. Lacerba A, Kramer J, Shen K, Thomas D, Brown A. Comparison of block among cloned cardiac potassium channels by non-antiarrhythmic drugs. *Eur Heart J* 2001;3 (supplement K):K23-K30.
131. Suessbrich H, Schonherr R, Heinemann SH, Attali B, Lang F, Busch AE. The inhibitory effect of the antipsychotic drug haloperidol on HERG potassium channels expressed in *Xenopus oocytes*. *Br J Pharmacol* 1997;120(5):968-74.
132. Drolet B, Yang T, Daleau P, Roden DM, Turgeon J. Risperidone prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41(6):934-7.

133. Drolet B, Vincent F, Rail J, Chahine M, Deschenes D, Nadeau S, et al. Thioridazine lengthens repolarization of cardiac ventricular myocytes by blocking the delayed rectifier potassium current. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288(3):1261-8.
134. Gintant GA, Limberis JT, McDermott JS, Wegner CD, Cox BF. The canine Purkinje fiber: an in vitro model system for acquired long QT syndrome and drug-induced arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37(5):607-18.
135. Dupuis B, Libersa C, Caron J. Electrophysiological effects of Lu 23-174 and Lu 00-513 on action potentials recorded from rabbit cardiac purkinje fibers. *H. Lundbeck A/S, 49F/856* 1999.
136. Thomsen MB, Volders PG, Stengl M, Spatjens RL, Beekman JD, Bischoff U, et al. Electrophysiological safety of sertindole in dogs with normal and remodeled hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307(2):776-84.
137. Serdolect (sertindole) product monograph, revised. Copenhagen, Denmark: Lundbeck, 1997 Jan:39-43.
138. Points to consider : The assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products. 1997 Dec; London.
139. Fritze J, Bandelow B. The QT interval and the atypical antipsychotic, sertindole. *Int J Psych Clin Pract* 1998;2:265-73.
140. Barnett A. Safety concerns over antipsychotic drug, sertindole. *Lancet* 1996;348:256.
141. Lewis R, Bagnall A, Leitner M. Sertindole for scizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001715.
142. Marcus W, Agelink T, MAJewski C, Wurthmann K, Lukas H, Klieser E. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function : a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole and clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):8-13.
143. Assessing the risk of cardiac death with sertindole : data from clinical trials ; comparison with risperidone and olanzapine. 15 International Conference on Pharmacoepidemiology; 1999 26-29 August; Boston.
144. Tzeng TB, Stamm G, Chu SY. Sensitive method for the assay of sertindole in plasma by high-performance liquid chromatography and fluorimetric detection. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1994;661(2):299-306.
145. Menacherry S, Stamm G, Chu S. A sensitive and specific method for assay of sertindole and its metabolites in human, rat, dog and mouse using HPLC with tandem mass spectrometric detection. *J. Liq. Chrom and Rel. Technol.*, 1997;20:2241-2257.

146. Abbott-Laboratories. Overview of the pharmacokinetic of sertindole. *Drug Metabolism Report No 56* 1995.
147. Woosley RL. Comparison of the effects of sertindole, dehydrosertindole, norsertindole and risperidone on cardiac repolarization in the isolated perfused cat heart. *internal document, Lundbeck SA* 1999.
148. Moore N. Sudden unexplained deaths in schizophrenic patients : a preliminary report on the possible role of sertindole. *internal document, Lundbeck SA* 1999.
149. Takahashi Y, Kusumi I, Ishikane T, Matsubara S, Koyama T. In vivo occupation of dopamine D1, D2 and serotonin (5-HT)2A receptors by sertindole in the rat brain. *J Psychiatry Neurosci* 1998;23(3):157-62.
150. Lin JH, Sugiyama Y, Awazu S, Hanano M. In vitro and in vivo evaluation of the tissue-to-blood partition coefficient for physiological pharmacokinetic models. *J Pharmacokinet Biopharm* 1982;10(6):637-47.
151. Crumb W, Cavero I. QT interval prolongation by non-cardiovascular drugs : issues and solutions for novel drug development. *PSTT* 1999;2:270-280.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON À TIRER N° 338

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Résumé en Français :

Les antipsychotiques induisent un allongement de l'intervalle QT qui peut dégénérer en torsades de pointes, puis en fibrillation ventriculaire et mort subite. Le pouvoir arythmogène de ces molécules a été évalué à partir des concentrations inhibitrices 50%, obtenues *in vitro* sur les canaux potassiques cardiaques clonés HERG. Un allongement concentration dépendant de l'intervalle QT a été démontré sur des cœurs isolés de chat. Cependant, l'interprétation de ces données *in vitro* à l'homme reste difficile, du fait de l'inaccessibilité des concentrations cardiaques atteintes, *in vivo*. Notre travail a pour objectif d'étudier la distribution cardiaque d'un antipsychotique atypique, le sertindole et son métabolite le déhydrosertindole, suspendu trois ans en raison de cas de morts subites. Le rapport des concentrations cardiaques et plasmatiques a été déterminé *in vivo* par dosages chromatographiques, après injection intrapéritonéale de sertindole à des cobayes. Cette étude montre que les concentrations cardiaques en sertindole sont 3,1 fois supérieures aux concentrations plasmatiques et qu'il n'y a pas d'accumulation aux doses administrées. Ces données permettront d'évaluer la pertinence des concentrations testées pour les études *in vitro* par rapport aux données électrophysiologiques, *in vivo*.

Résumé en Anglais : Myocardium distribution of sertindole and its metabolite dehydrosertindole, in guinea-pig.

Antipsychotic drugs have been found to prolong the QT interval on the electrocardiogram. This can degenerate in torsades de pointes and sudden death. *In vitro*, the 50 % inhibiting concentration of these drugs have been determined on the cloned human cardiac potassium channel HERG. A concentration-dependent QT prolongation was found *in vitro*. But interpretation of these data in human stays difficult because of the inaccessibility of human cardiac concentrations. Our study aims to evaluate the cardiac distribution of an atypical antipsychotic drug, Sertindole and its metabolite, Déhydrosertindole withdrawn during three years because of sudden deaths reports. The cardiac to plasma concentrations ratio were determined *in vivo* by chromatographic assay, after intraperitoneal sertindole injection to guinea-pigs. Cardiac concentrations of sertindole are 3,1-fold higher than plasma concentrations. There is no accumulation of these compounds in plasma and cardiac tissue at tested doses, after repeated administration. Those results will allow to assess the relevance of the tested *in vitro* concentrations compared to electrophysiologic data.

Discipline : Pharmacie

Mots-Clés :

- Sertindole
 - Déhydrosertindole
 - Antipsychotique
 - Distribution myocardique
 - HPLC
 - Allongement de l'intervalle QT
-

Intitulé et Adresse du Laboratoire :

Laboratoire de Pharmacologie Clinique et de Toxicologie
Université Victor Segalen, Bordeaux2
146, rue Léo Saignat
33076 Bordeaux Cédex