

Année 2016

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Saïd LEBSIR

Né le 24/11/1975 à Bouira (Algérie)

TITRE

Les effets secondaires anti-cholinergiques et intérêt de la variation du rythme cardiaque chez les patients schizophrènes

Présentée et soutenue publiquement le 18/10/2016 devant un jury composé de :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Vincent CAMUS, Psychiatrie, Faculté de Médecine Tours

Membres du Jury :

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Fayçal GOUMEIDANE, Psychiatrie, PH, CHD Georges Daumezon, Fleury les Aubrais.

Monsieur le Professeur Wissam EL HAGE, Psychiatrie, Faculté de Médecine Tours

Madame le Professeur Bénédicte GOHIER, Psychiatrie et Addictologie, Faculté de Médecine – Angers

Résumé

Introduction : Les traitements à fort potentiel anti-cholinergique sont fréquemment prescrits en psychiatrie. Parmi les effets secondaires de ces traitements, la diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) et la tachycardie constituent des facteurs de risque de morbi-mortalité cardiaque.

Notre travail a pour but principal d'objectiver l'association de la diminution de la variation de la fréquence cardiaque à l'augmentation des effets indésirables muscariniques chez des patients schizophrènes sous traitements à haut potentiel anti-cholinergique.

Méthodologie : Nous avons comparé les effets secondaires anti-cholinergiques et la VFC chez 26 patients schizophrènes répartis en deux groupes selon le potentiel anti-cholinergique (haut et bas) de leurs traitements. Nous avons utilisé l'échelle des effets secondaires UKU, l'échelle ARS (anticholinergic risk scale), l'enregistrement et l'analyse de la VFC sur une durée de 5 minutes.

Résultats : Il existe une diminution statistiquement significative, dans le groupe à haut potentiel anti-cholinergique par rapport au groupe à faible potentiel de la VFC totale ainsi que dans ses basses et hautes fréquences. Cette diminution est associée à une augmentation du score UKU des effets secondaires anti-cholinergiques, de la fréquence cardiaque et du nombre de traitements utilisés contre certains effets secondaires (sécheresse buccale et constipation).

Conclusion : Les traitements à haut potentiel anti-cholinergique sont responsables d'une diminution des différents paramètres de la VFC et d'une augmentation de la fréquence cardiaque corrélée à une augmentation des effets secondaires muscariniques chez les patients schizophrènes. La passation d'échelles de potentiel anti-cholinergique contribuerait à l'estimation du risque cardio-vasculaire iatrogène dans cette population.

Mots-clefs : Effets anti-cholinergiques, Variabilité de fréquence cardiaque, UKU, ARS, ADS.

Anticholinergic side effects and clinical implication of heart rate variability assessment in patients with schizophrenia

Treatments with high potential anticholinergic side effects are frequently prescribed in psychiatry. Among side effects of these treatments, the reduction in heart rate variability (HRV) and tachycardia are risk factors on cardiac morbidity and mortality. Therefore,

The main goal of our work is to analyze the decrease of the HRV and the increase of the muscarinic side effects in treated schizophrenic patients with high potential anticholinergic drugs.

Methods: We compared the anticholinergic side effects and HRV in 26 schizophrenic patients, which are divided into two groups according to high or low potential anticholinergic side effects of their treatments using modified anticholinergic risk scale (ARS). Thus, we recorded and analyzed the HRV during 5 min and we used the UKU side effect rating scale.

Results: There was a statistically significant reduction in the total and in low and high frequencies of HRV in high potential anticholinergic side effects group. This decrease was significantly associated with increase in both UKU score anticholinergic side effects and heart rate.

Conclusion: Treatments with high potential anticholinergic side effects are responsible for a reduction in different parameters of HRV and an increased heart rate, which are correlated with an increased muscarinic side effect in patients with schizophrenia. The use of anticholinergic potential scales may contribute to the estimation of iatrogenic cardiovascular risk in this population.

Keywords: Anti-cholinergic effects, Heart rate variability, UKU, ARS, ADS.

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESSEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Philippe BOUGNOUX
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER
– P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B.
CHARBONNIER – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – J.P.
LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELOLD – G.
LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J.
MURAT – H. NIVET – P. RAYNAUD – A. ROBIER – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – J.

MM.	ALISON Daniel.....	Radiologie et imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique.....	Cardiologie
	BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
MM.	BARON Christophe	Immunologie
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
	BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
	BRUYERE Franck.....	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
	CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre.....	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice.....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
	DUCLUZEAU Pierre-Henri	Médecine interne, nutrition
	DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	EHRMANN Stephan.....	Réanimation d'urgence
	FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
	FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe.....	Psychiatrie d'adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
	GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
	GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
	HANKARD Régis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, gériatrie
MM.	HUTEN Noël.....	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon.....	Immunologie

	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-vénéréologie
	MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine interne, gériatrie
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
Mme	MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MM.	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
Mme	MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MM.	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médical, médecine d'urgence
	PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
	ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick.....	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
	WATIER Hervé.....	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain.....	Médecine Générale
	ROBERT Jean.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne	Cardiologie
M.	BERTRAND Philippe.....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric.....	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès.....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
M.	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mmes	DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie

	GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
	PLANTIER Laurent	Physiologie
Mme	SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
	TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
M.	PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
Mme	RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	IVANES Fabrice	Cardiologie
----	----------------------	-------------

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl.....	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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.

REMERCIEMENTS

A l'ensemble de mon jury de thèse, à mes Maîtres, qui sont pour moi des exemples.

À Monsieur le Professeur GAILLARD, Je vous remercie de la richesse de votre enseignement dont j'ai pu bénéficier tout au long de mes études médicales.

À Monsieur le Professeur CAMUS, Je vous remercie d'avoir accepté d'être le Président du jury de cette thèse, Je vous remercie également pour la richesse de votre enseignement dont j'ai pu bénéficier tout au long de mes études médicales.

A Monsieur le Professeur ELHAGE, Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse, je vous remercie également pour la qualité de votre enseignement dont j'ai pu bénéficier tout au long de mes études médicales, votre aide et orientation dans la réalisation de ma thèse.

A Madame le Professeur Gohier, Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse et je vous en remercie.

A Monsieur le Docteur GOUMEIDANE, Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail, Je vous remercie pour le temps que vous m'avez consacré, vos conseils et vos encouragements tout au long de la direction de cette thèse, Je vous remercie aussi pour vos enseignements durant mon semestre passé dans votre service.

A Monsieur le Docteur BRUNAULT, Je vous remercie pour vos conseils sur la méthodologie et l'analyse statistique utilisée dans ma thèse.

A Monsieur le Docteur JUSOT, Je vous remercie pour vos conseils sur la méthodologie et l'analyse statistique utilisée dans ma thèse.

Aux Docteurs GRAUX, MOALI, HANI et ZIANI, Je vous remercie de m'avoir aidé dans le recrutement des patients qui ont participé à ma thèse.

MERCI

A mes parents, vous qui m'avez inculqué le goût du travail et de la persévérance, Je ne vous remercierai jamais assez.

A ma femme Kahina, merci de m'avoir soutenu et supporté durant ma formation, pour ton aide dans la rédaction de mes mini-mémoires et ma thèse.

A mon fils Adrien qui égaye ma vie chaque jour.

Table des matières

Introduction	15
PARTIE THEORIQUE	17
Propriétés anti-cholinergiques et effets indésirables	17
I. Etat des lieux.....	18
II. Psychopharmacologie	19
II.1. Physiologie de la transmission cholinergique	20
II.2. L'acétylcholine	21
II.3. Les effets nicotiniques	21
II.4. Les effets muscariniques	21
III. Les effets secondaires anti-cholinergiques.....	24
III.1. Effets anti-cholinergiques périphériques	24
III.1.1. Sécheresse buccale (xérostomie)	24
III.1.2. La constipation.....	24
III.1.3. Xérophtalmie et trouble de l'accommodation.....	26
III.1.4. Rétention urinaire.....	27
III.1.5. Tachycardie.....	28
III.2. Effets anti-cholinergiques centraux	30
IV. Méthodes d'évaluation des effets anti-cholinergiques.....	31
IV.1. L'échelle de risque anti-cholinergique (Anticholinergic Risk Scale ARS)	32
IV.2. L'échelle de risque cognitif lié aux anti-cholinergiques (ACB)	32
IV.3. Echelle des médicaments anti-cholinergiques (ADS).....	33
IV.4. Classification d'ENCELIN 2006.....	33
IV.5. Classification de DURAN et al 2013	34
IV.6. Echelle d'effets indésirables UKU	34
V. La variabilité de fréquence cardiaque (VFC)	34
V.1. Physiologie de la VFC	35
V.2. Acquisition et traitement de la mesure de la VFC	36
V.2.1. L'analyse temporelle.....	38
V.2.2. L'analyse fréquentielle.....	39
V.3. Variabilité de la fréquence cardiaque et le risque cardiovasculaire	40
V.4. Facteurs influençant la VFC	42
V.4.1. La gravité de la maladie schizophrénique	42
V.4.2. Le Diabète	43
V.4.3. L'âge	45
V.4.4. Le sexe	45
V.4.5. l'indice de masse corporelle.....	46
V.4.6. Le tabac	46

PARTIE PRATIQUE	47
VI. Hypothèses de la recherche.....	48
VI.1. Objectif principal.....	48
VI.2. Critère d'évaluation principal.....	48
VI.3. Objectif secondaire.....	49
VI.4. Critères d'évaluation secondaires.....	49
VII. Matériels et Méthodes.....	50
VII.1. Schéma de l'étude	50
VII.2. Sujets.....	50
VII.2.1. Critères d'inclusion	51
VII.2.2. Critères de non inclusion.....	51
VII.3. Les tests.....	51
VII.3.1. L'échelle des symptômes positifs et négatifs.....	51
VII.3.2. L'échelle des effets secondaires UKU	52
VII.3.3. Echelles de risque anti-cholinergique.....	52
VII.3.4. La variabilité de fréquence cardiaque VFC.....	52
VII.4. Procédure expérimentale.....	53
VII.5. Traitements statistiques.....	53
VIII. Résultats	55
VIII.1. Caractéristiques de la population étudiée	55
VIII.2. Évaluations psychométriques	55
VIII.2.1. Echelle PANSS	55
VIII.2.2. Echelle UKU	56
VIII.2.3. Description des traitements des deux groupes	56
VIII.3. La variabilité de la fréquence cardiaque	57
VIII.4. La fréquence cardiaque	58
VIII.5. Les traitements des effets secondaires anti-cholinergiques	59
IX. Corrélations	59
IX.1. L'échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS)	59
IX.2. Echelles de risque anti-cholinergique.....	59
IX.3. Paramètres cardiaques	61
IX.3.1. La variabilité de fréquence cardiaque.....	61
IX.3.2. Fréquence cardiaque	61
IX.4. Les effets secondaires anti-cholinergiques.....	62
X. Discussion	63
X.1. L'échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS).....	63
X.2. Evaluation des effets secondaires anti-cholinergiques	63
X.3. Paramètres cardiaques	64
X.3.1. Fréquence cardiaque	64

X.3.2. Variabilité de la fréquence cardiaque.....	64
X.4. Corrélations.....	65
X.4.1. Corrélation des échelles de risque anti-cholinergique et l'échelle des effets secondaires UKU	65
X.4.2. Corrélations des paramètres cardiaques	65
X.5. Implications cliniques et thérapeutiques.....	66
X.6. Points forts de l'étude	66
X.7. Limites de l'étude	66
Conclusion et perspectives	67
ANNEXE 1 : Echelle UKU.....	69
ANNEXE 2 : Echelles utilisées dans l'étude	72
XII. Bibliographie	76

Index des abréviations

VFC : variabilité de fréquence cardiaque

TP : variabilité de fréquence cardiaque totale

HF : hautes fréquences de la variabilité de fréquence cardiaque

LF : basses fréquences de la variabilité de fréquence cardiaque

FC : fréquence cardiaque

UKU : échelle des effets indésirables

PANSS : échelle des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie

ADS : échelle des médicaments anti-cholinergiques

ADS mod : échelle des médicaments anti-cholinergiques pondérée par les doses des médicaments

ARS : échelle de risque anti-cholinergique

ARS mod : échelle de risque anti-cholinergique modifiée par DURAN et al

ACB : échelle de risque cognitif aux anti-cholinergiques

(u) : analyse unilatérale.

Introduction

Les traitements antipsychotiques sont associés à une augmentation du risque cardiovasculaire (Leung et al., 2012 ; Polcwiartek et al., 2016 ; Emul, Kalelioglu, 2015), néanmoins, la relation entre leurs propriétés pharmacologiques et la fonction cardiaque n'est pas claire.

Une étude récente menée dans 34 établissements français, a démontré que 30% des patients avaient une prescription d'au moins un médicament à fort potentiel anti-cholinergique et qu'il y avait au moins un médicament à potentiel anti-cholinergique prescrit systématiquement chez 95 % des patients (BRIET, 2015).

L'influence parasympathique à travers le nerf vague sur la fréquence cardiaque est très importante pour maintenir un rythme cardiaque physiologique, alors que l'effet antagoniste anti-cholinergique a pour effet de diminuer cette influence sur le nœud sino-auriculaire et augmenter ainsi la fréquence cardiaque (Malik, 1996). Une augmentation de cette dernière supérieure à 90 battements par minute est associée à un risque de mort subite 5 fois plus important que chez des patients ayant une fréquence cardiaque inférieure à 60 (Shaper et al., 1993).

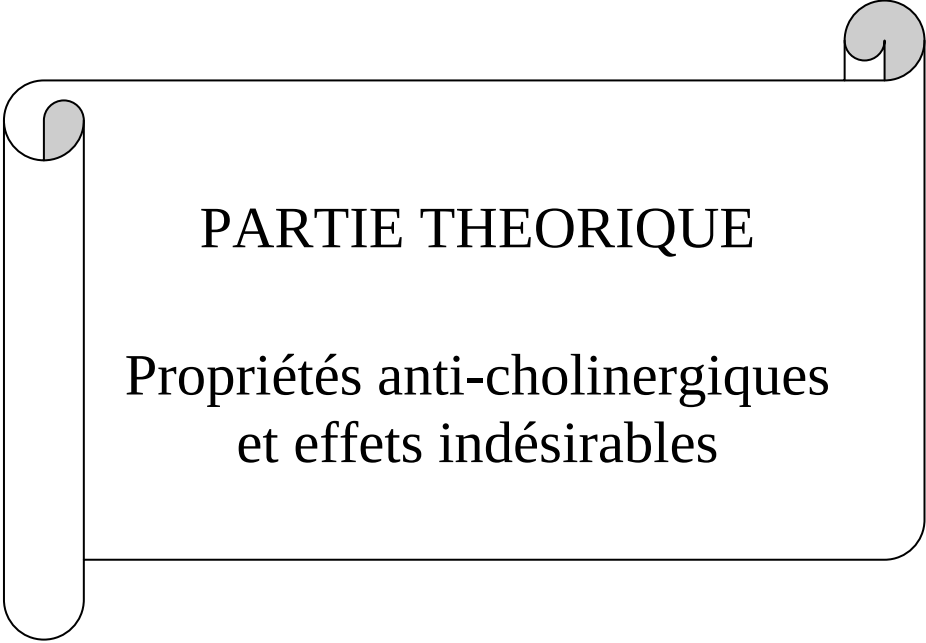
La variabilité de fréquence cardiaque (VFC) est un bon indicateur du fonctionnement du système autonome et de l'équilibre entre l'influence sympathique et parasympathique. Les paramètres de la VFC sont facilement accessibles par un enregistrement des intervalles électriques RR du cœur sur une durée de temps allant de 5 minutes à 24 heures. Une diminution de la VFC est corrélée avec une augmentation du risque cardiovasculaire (Kotecha et al., 2012 ; Huikuri, Stein, 2013 ; Li et al., 2016 ; Tsuji et al., 1996).

Actuellement, il existe plusieurs échelles (ARS, ADS, ACB) pour calculer le risque anti-cholinergique théorique d'un traitement donné (Mebarki, Trivalle, 2012). Ceci permettrait de calculer ce risque à priori par l'analyse des prescriptions des patients, d'adapter les traitements en conséquence et de diminuer ainsi les ses effets indésirables. Toutefois, ces échelles ne sont habituellement pas utilisées pour l'évaluation de ce risque chez des patients psychotiques mais plutôt dans des populations gériatriques (Durán et al., 2013).

Notre travail va s'intéresser aux :

- Modifications des paramètres de la VFC et de la fréquence cardiaque en fonction du potentiel anti-cholinergique des traitements administrés en population psychiatrique

- Corrélations entre les différentes échelles de calcul du potentiel anti-cholinergique avec les effets secondaires anti-cholinergiques quantifiés par l'échelle des effets anti-cholinergiques UKU, la fréquence cardiaque enregistrée sur 5 minutes et enfin, le nombre de traitements prescrits pour ces effets secondaires anti-cholinergique.



PARTIE THEORIQUE

Propriétés anti-cholinergiques
et effets indésirables

I. Etat des lieux

La prise en compte des effets secondaires des différents traitements antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie est indispensable pour une bonne observance du traitement (Lieberman et al., 2005). Ainsi, après instauration d'un antipsychotique, 15 % des patients arrêtent leurs traitements à cause des effets secondaires (Lieberman et al., 2005).

Les effets secondaires anti-cholinergiques des antipsychotiques sont peu quantifiés dans les différentes études. Celles-ci s'intéressent principalement aux effets métaboliques, extrapyramidaux et à l'allongement de l'intervalle QT (Ozbilen, Adams, 2009 ; Polcwiartek et al., 2016)

Dans l'étude CATIE (Lieberman et al., 2005), 25 % des patients avaient présenté une sécheresse buccale, une rétention urinaire ou une constipation.

Ozbilen et al. (2009) ont publié une revue systématique Cochrane sur les effets secondaires anti-cholinergiques des antipsychotiques. Leur analyse avait englobé plus de 27.000 participants sur 177 essais cliniques randomisés contrôlés. La plupart des données avaient été évaluées sur de courtes périodes (inférieures à 12 semaines).

Les effets anti-cholinergiques des différents traitements dans la schizophrénie sont également responsables d'un déclin cognitif à long terme (Ogino et al., 2014).

Au niveau cardiovasculaire, en plus de leur impact métabolique (cholestérol, glycémie, paramètre abdominal), les médicaments antipsychotiques sont responsables d'une augmentation de la fréquence cardiaque par blocage des récepteurs muscariniques (Agelink et al., 2001; Leung et al., 2012), ainsi que d'une baisse de la variabilité de la fréquence cardiaque (Leung et al., 2012).

Une augmentation de la FC de 10 à 15 battements par minute a été observée chez 25% des patients prenant de la Clozapine (Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2013).

La variabilité de la fréquence cardiaque est un reflet du fonctionnement du système nerveux autonome. La réduction de ce paramètre est un facteur de risque de mortalité cardiovasculaire, car fortement associé à une incidence plus élevée d'événements cardiaques (Tsuji et al., 1996).

Dans une étude récente, Briet et al (2015) ont mené une enquête pharmaco-épidémiologique sur plus de 7.200 patients hospitalisés dans 34 établissements psychiatriques français, et dont l'âge moyen était de 50 ans. Le potentiel anti-cholinergique des traitements a été calculé avec le coefficient d'imprégnation anti-cholinergique (CIA) élaboré et validé par la même équipe. Le CIA regroupe 130 molécules anti-cholinergiques et leur attribue un score allant de 1 à 3 selon leur potentiel atropinique (anti-cholinergique). Leur analyse des prescriptions avait objectivé la présence d'au moins un médicament à potentiel anti-

cholinergique prescrit de façon systématique chez 95 % des patients, et chez 97 % si on prenait en compte les prescriptions non systématiques. Il y avait en moyenne 3 médicaments à potentiel anti-cholinergique prescrits systématiquement par patient.

Les médicaments les plus fréquemment retrouvés dans cette étude étaient par ordre décroissant : la cyamémazine, la tropatépine, la loxapine, la rispéridone et enfin le diazépam.

Il est à noter qu'une majorité des médicaments avaient un faible effet anti-cholinergique. Toutefois, 30% des médicaments prescrits avaient un score de 3 sur l'échelle CIA correspondant à un fort potentiel anti-cholinergique (BRIET, 2015).

II. Psychopharmacologie

La quasi-totalité des antipsychotiques ont une activité anti-cholinergique par antagonisme des récepteurs muscariniques (M1-M5) (Tableau 1).

Cette activité sur les récepteurs muscariniques est responsable d'une part, de l'apparition d'effets secondaires anti-cholinergiques et, d'autre part, d'une diminution des effets secondaires extrapyramidaux par réduction de la sur-activation cholinergique. La dopamine étant un inhibiteur de la libération d'acétylcholine au niveau des neurones cholinergiques nigrostriés post synaptiques, cet effet est contrecarré par l'antagonisme dopaminergique des antipsychotiques provoquant une sur-activation cholinergique. (Stephen M. Stahl, 2015).

On identifie deux types d'effets secondaires anti-cholinergiques :

- Les effets centraux : troubles de la mémoire, troubles des fonctions exécutives, confusion mentale, désorientation spatio-temporelle, agitation, hallucinations et troubles du comportement (Ozbilen, Adams, 2009).
- Les effets périphériques : constipation, rétention urinaire aiguë, sécheresse buccale (xérostomie), sécheresse oculaire (xérophtalmie), vision trouble, troubles de l'accommodation, mydriase, tachycardie et dérèglement de la thermorégulation avec hypo-sudation (Ozbilen, Adams, 2009).

	M1	M2	M3	M4	M5
<i>Haute affinité</i>					
Chlorpromazine	47	433	47	151	18
Clozapine	14	14	25	29	94
Olanzapine	24	79	51	998	9
Quetiapine	858	1339	1943	542	1942
<i>Basse affinité</i>					
Haloperidol	>10000	>10000	>10000	>10000	657
Sulpiride	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
Amisulpiride	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
Aripiprazole	6776	3507	4677	1521	2327
Risperidone	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
<i>Anti-cholinergiques</i>					
Biperiden	0.54	10.72	1.86	1.67-2.04	?
Trihexyphenidyl	1.6	7	6.4	2.6	15.9

Tableau 1 : Constantes de dissociation (ki nM) avec les récepteurs muscariniques des différents antipsychotiques et médicaments anti-cholinergiques (Huang et al., 2013).

II.1. Physiologie de la transmission cholinergique

Le noyau basal de Meynert situé dans le cerveau antéro-basal est le centre le plus important de neurones cholinergiques. Il se projette sur l'ensemble du cortex. Ces neurones ont un rôle primordial dans les processus mnésiques (Stephen M. Stahl, 2015).

D'autres neurones cholinergiques, comme ceux situés dans le striatum ne sont pas impliqués dans le fonctionnement mnésique. Leur blocage par des substances anti-cholinergiques est responsable des effets extrapyramidaux (Stephen M. Stahl, 2015).

La dopamine inhibe physiologiquement la libération d'acétylcholine au niveau des neurones nigrostriés post-synaptiques. La suppression de l'effet de la dopamine dans cette région est responsable d'une sur-stimulation cholinergique et des effets secondaires extrapyramidaux (Stephen M. Stahl, 2015).

II.2. L'acétylcholine

L'acétylcholine est le premier neuromédiateur décrit. Elle a été découverte en 1906 par Langley (Karp, 2010). Cette molécule a une action sur le système nerveux central, le système végétatif et au niveau des transmissions neuromusculaires (Pharmacorama, 2016).

Ce neuromédiateur exciteur exerce son activité sur les organes ou les muscles via des récepteurs cholinergiques composés de deux sous-types : muscariniques et nicotiniques.

II.3. Les effets nicotiniques

Les effets de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiniques sont partiellement similaires à ceux provoqués par la nicotine. Ils sont responsables d'une dépolarisation membranaire secondaire à l'ouverture des récepteurs-canaux cationiques qui laissent entrer le sodium et le calcium dans la cellule (Karp, 2010).

Au niveau du système nerveux autonome (sympathique et parasympathique), l'acétylcholine assure, à travers les récepteurs nicotiniques la transmission inter-neuronale par l'activation des canaux sodiques (Karp, 2010).

Au niveau neuromusculaire, la stimulation des récepteurs nicotiniques par l'acétylcholine est responsable de la transmission neuromusculaire et provoque la contraction musculaire.

Au niveau central, les récepteurs nicotiniques sont principalement représentés par le récepteur $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChRs) et le récepteur $\alpha 4\beta 2$. Ces deux sous-types de récepteurs sont importants pour l'apprentissage, l'attention et la mémoire chez l'homme et l'animal (Huang et al., 2014). Des agonistes nicotiniques $\alpha 7$ ont montré un intérêt dans l'amélioration des capacités cognitives chez des patients schizophrènes (Keefe et al., 2015).

II.4. Les effets muscariniques

Ces récepteurs sont appelés ainsi car ils sont stimulables par un alcaloïde extrait d'un champignon (la muscarine).

Il existe 5 sous types de récepteur muscarinique : M1, M2, M3, M4 et M5 (Caulfield, Birdsall, 1998), de localisations différentes. Les récepteurs M1 sont très abondants au niveau du cortex, de l'hippocampe et du striatum. Les récepteurs M2, quant à eux, sont présents électivement dans le cœur et au niveau du diencephale. Les récepteurs M3 se distribuent au niveau glandulaire et enfin les récepteurs M4 se localisent dans le cerveau (Ali-Melkkilä et al., 1993 ; Patrick, 2002 ; Lechevalier et al., 2008).

Ces sous-types de récepteurs sont regroupés en deux familles distinctes, différenciés par leur mécanisme d'action (figure 1) (Lechevalier et al., 2008) :

- Les récepteurs de type M1 (M1, M3 et M5) sont couplés positivement au second messager.

- Les récepteurs de type M2 (M2 et M4) sont couplés négativement au second messager.

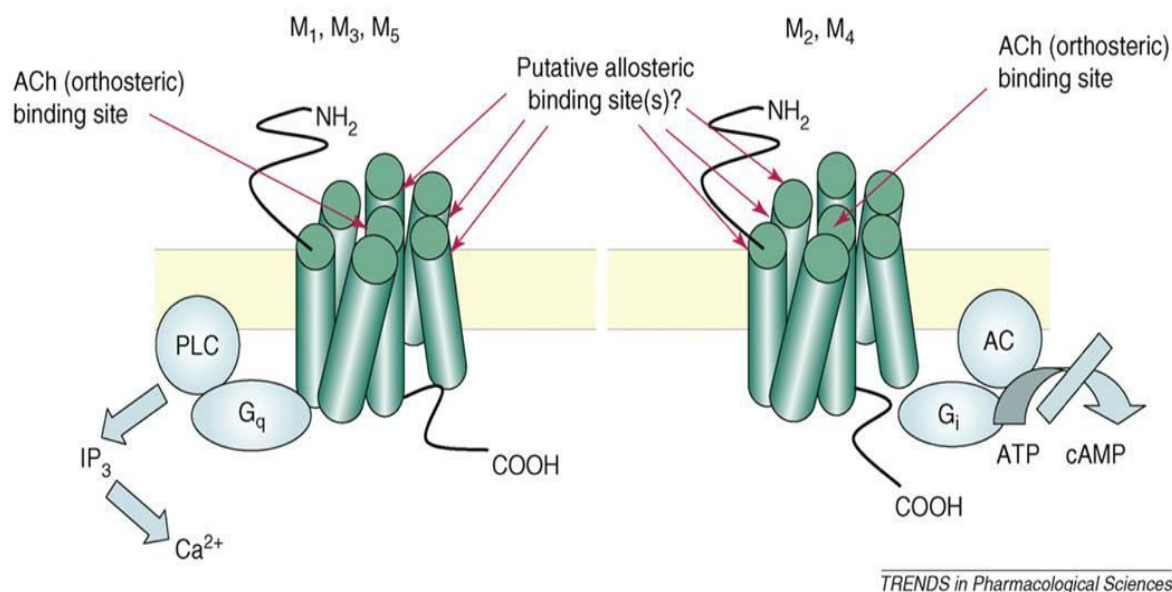


Figure 1 : Illustration de la structure et du mécanisme d'action des récepteurs muscariniques (Conn et al., 2009).

Le mécanisme d'action des médicaments anti-cholinergiques est l'antagonisme compétitif de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques. L'action des médicaments anti-cholinergiques sur ces récepteurs est très spécifique. Ces molécules n'ont habituellement aucun effet sur les récepteurs nicotiniques (Ali-Melkkilä et al., 1993).

Les récepteurs muscariniques peuvent être excitateurs ou inhibiteurs. Beaucoup d'entre eux sont bloqués par l'atropine, la scopolamine et d'autres agents anticholinergiques. L'antagonisme muscarinique par l'atropine est responsable entre autres, d'une diminution de tous les paramètres de la VFC et particulièrement les hautes fréquences (Parlow et al. 2015).

Parlow et al. (2015) ont examiné l'effet de l'injection IV d'une dose de 20 µg /kg d'atropine chez 14 volontaires. Les données de la VFC ont été enregistrées à un niveau de base avant l'injection ; puis à 30, 60, 90, 120, 150 et 180 minutes après. Une diminution significative des hautes fréquences de la VFC ainsi que des intervalles RR a été objectivée après 30 minutes avec une récupération totale des niveaux antérieurs retrouvée à 177 ± 25 minutes.

Ali-Melkkilä et al (1991) ont mené une étude sur six volontaires sains soumis à des doses variables d'atropine en perfusion veineuse lente sur 15 minutes. L'atropine à faibles doses (120µg) a provoqué un effet parasympathomimétique avec une diminution de la fréquence cardiaque. A haute dose d'atropine (720 µg), l'auteur a observé une importante tachycardie et une diminution de la variabilité des intervalles RR. Ils ont pu mettre en évidence une corrélation entre le potentiel anti-cholinergique du traitement avec les paramètres de la VFC.

Afin de comparer l'atropine à d'autres molécules anti-cholinergiques (glycopyrrolate, scopolamine), Scheinin et al, (1999) ont étudié la pharmacocinétique ainsi que la pharmacodynamie chez huit volontaires sains. Pour ce faire, chaque sujet a reçu une dose unique de 10µg/kg de sulfate d'atropine. Les données étaient acquises en condition de respiration contrôlée à 0.25Hz et répétées à 2.5, 5, 10, 20 et 30 minutes, ainsi qu'à 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, et 6 heures. La diminution des hautes fréquences de la VFC était de 99%, et ce immédiatement après l'injection. La VFC globale et ses hautes fréquences ont été significativement diminuées (figure 2). Les sujets sous glycopyrrolate (5 µg / kg) et scopolamine (5 µg / kg) ont eu la même diminution des paramètres de la VFC, mais dans des proportions moindres.

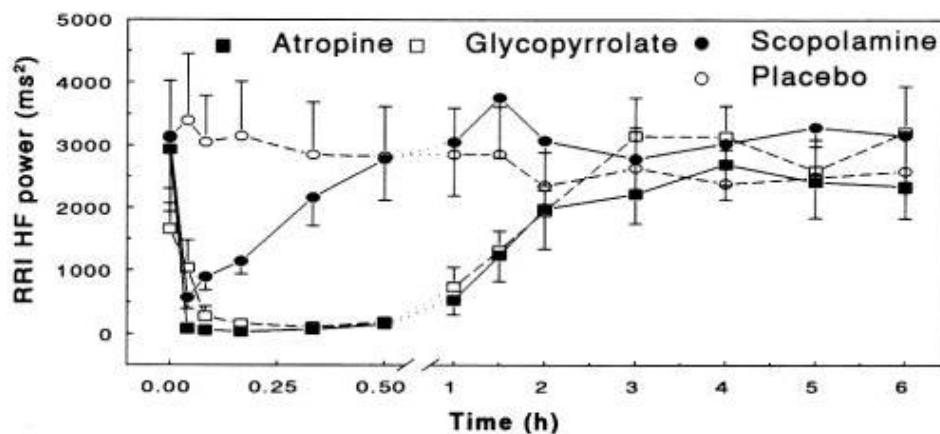


Figure 2 : Moyenne de la VFC (HF) après administration d'atropine, glycopyrrolate, la scopolamine et le placebo. (Scheinin et al., 1999).

Martinmäki et al. (2006) ont évalué quantitativement la relation entre le blocage vagal et la récupération dans le temps des différents paramètres de la VFC chez 18 participants sains dans différentes positions du corps. Ils ont objectivé une récupération de tous les paramètres de la VFC suivant une cinétique linéaire, et ce quelque soit la position du corps (allongé, assis ou debout).

Ils ont pu mettre en évidence, par ailleurs une grande différence inter-individuelle de la pente de récupération du LnHF (logarithme de hautes fréquences) en fonction du temps. Ceci témoigne de différences inter-individuelles du blocage vagal, du même que du métabolisme de l'atropine (demi vie de 3.7 ± 2.3 H) (Martinmäki et al., 2006).

III. Les effets secondaires anti-cholinergiques

III.1. Effets anti-cholinergiques périphériques

III.1.1. Sécheresse buccale (xérostomie)

Le récepteur muscarinique M3 joue un rôle très important dans la sécrétion salivaire (Tsuboi et al., 2010), ce récepteur est exprimé au niveau des glandes exocrines. L'acétylcholine se lie avec ce récepteur provoquant la sécrétion salivaire à travers l'activation des canaux Cl^- au niveau de la membrane apicale (Tsuboi et al., 2010).

La salive agit comme une barrière de protection immunitaire et chimique (Amerongen, Veerman, 2002).

Plusieurs études ont rapporté une mauvaise santé buccodentaire chez les patients schizophrènes (Adeniyi et al., 2011 ; Chu et al., 2012). Les raisons invoquées sont multiples :

- L'effet secondaire des différents traitements psychotropes (Tani et al., 2012) : la diminution de la salivation est responsable d'une moindre protection buccodentaire.
- Moins de consultations chez les dentistes par manque de moyens financiers et en raison de la symptomatologie négative de la maladie (Nielsen et al., 2011).

Les traitements à fort potentiel anti-cholinergique par leur antagonisme M3, provoquent une sécheresse buccale. Les conséquences peuvent aller de la simple mauvaise santé buccodentaire, jusqu'à la fausse route et le décès du patient (Tsuboi et al., 2010).

III.1.2. La constipation

Les effets secondaires intestinaux sont fréquents avec les antipsychotiques à fort potentiel anti-cholinergique, allant de la légère constipation (figure 3) à l'iléus ou l'ischémie intestinale qui peut être fatale (Every-Palmer et al., 2016).

Bien que les récepteurs muscariniques M2 soient 4 fois plus nombreux que les M3 au niveau du tractus gastro-intestinal, les études suggèrent que ces derniers sont les principaux médiateurs de l'effet cholinergique dans ce système. Les récepteurs M1, M2 et M4 seraient responsables de l'inhibition de la sécrétion de l'acétylcholine au niveau des terminaisons

nerveuses. Ainsi, les effets moteurs gastro-intestinaux des antagonistes muscariniques reflètent probablement un équilibre entre les effets excitateurs et inhibiteurs des différents récepteurs (Bharucha et al., 2010 ; Eglen et al., 2001).

L'incidence de la constipation est plus élevée avec les antagonistes muscariniques sélectifs M3 (Bharucha et al., 2010).

En exemple, la clozapine est impliquée dans la plupart des cas d'iléus, évoluant vers une ischémie intestinale potentiellement fatale. Ce risque semble dépendant de la dose de clozapine et de la prescription concomitante d'anti-cholinergiques (Palmer et al., 2008).

Dans une étude danoise portant sur plus de 26.000 patients schizophrènes, le risque d'iléus chez les patients sous clozapine était significativement supérieur (OR de 1,99 (IC de 1,21 à 3,29)). Ce risque était également élevé chez les patients sous antidépresseurs tricycliques (OR de 2,29 (IC de 1,29 à 4,09)). La survenue de l'iléus intervenait en moyenne plus de 3 ans après la première prescription du médicament incriminé. Neuf cas d'iléus étaient fatals, soit 7.3%. Le traitement par clozapine était associé à plus de cas mortels (OR de 6,73 (IC de 1,55 à 29,17)) comparé aux autres traitements anti-cholinergiques (OR de 5,88 (IC de 1,47 à 23,58)) (Nielsen, Meyer, 2012).

Une autre étude a confirmé ces résultats par un allongement du temps de transit colique médian chez 37 patients schizophrènes par rapport aux témoins (104h vs 23h). Le temps de transit intestinal était significativement corrélé avec le taux plasmatique de clozapine (Every-Palmer et al., 2016).

Le mécanisme principal de ces complications est l'hypomotilité intestinale. L'effet anti-cholinergique est aggravé par les traitements correcteurs des effets extra-pyramidaux (Nielsen, Meyer, 2012).

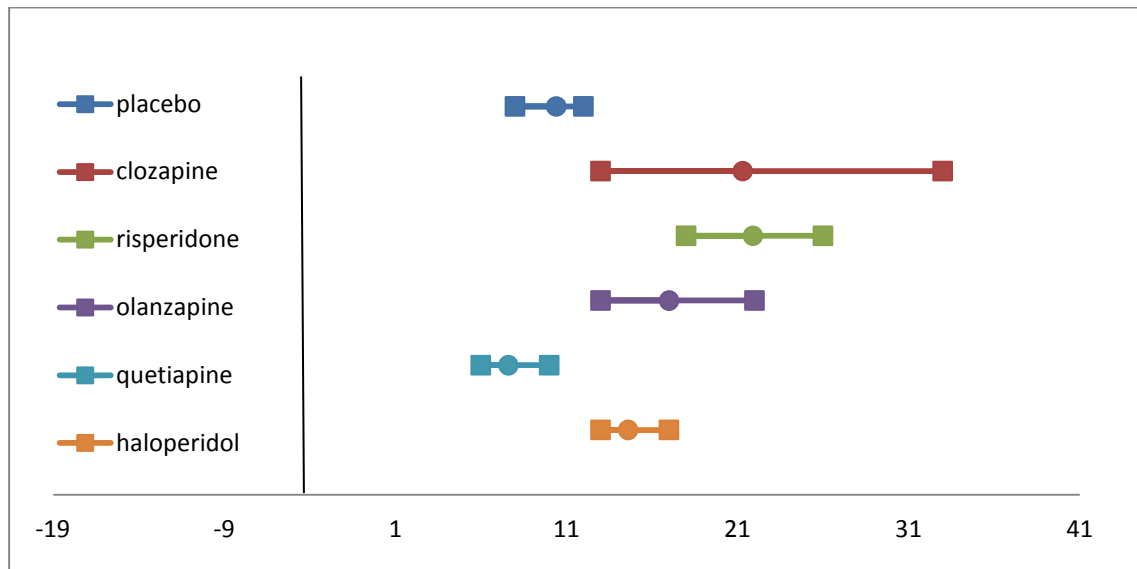


Figure 3 : Prévalence de la constipation sous antipsychotiques, en pourcentage avec l'IC à 95% (Ozbilen, Adams, 2009).

III.1.3. Xérophtalmie et trouble de l'accommodation

Au niveau de la glande lacrymale, les agonistes muscariniques activent les récepteurs M3 sur les cellules acineuses glandulaires sécrétoires pour stimuler la sécrétion lacrymale et provoquer également la contraction des cellules myoépithéliales responsables de cette excrétion (Mitchelson, 2012).

Ainsi l'antagonisme M3 des antipsychotiques à fort potentiel anti-cholinergique est responsable sécheresse oculaire.

Une paralysie de l'accommodation peut également être provoquée par la prise de médicaments anti-cholinergiques. Les résultats de la revue Cochrane d'ozbilen et al. sur la prévalence du trouble de l'accommodation sous antipsychotiques sont représentés dans la figure 4.

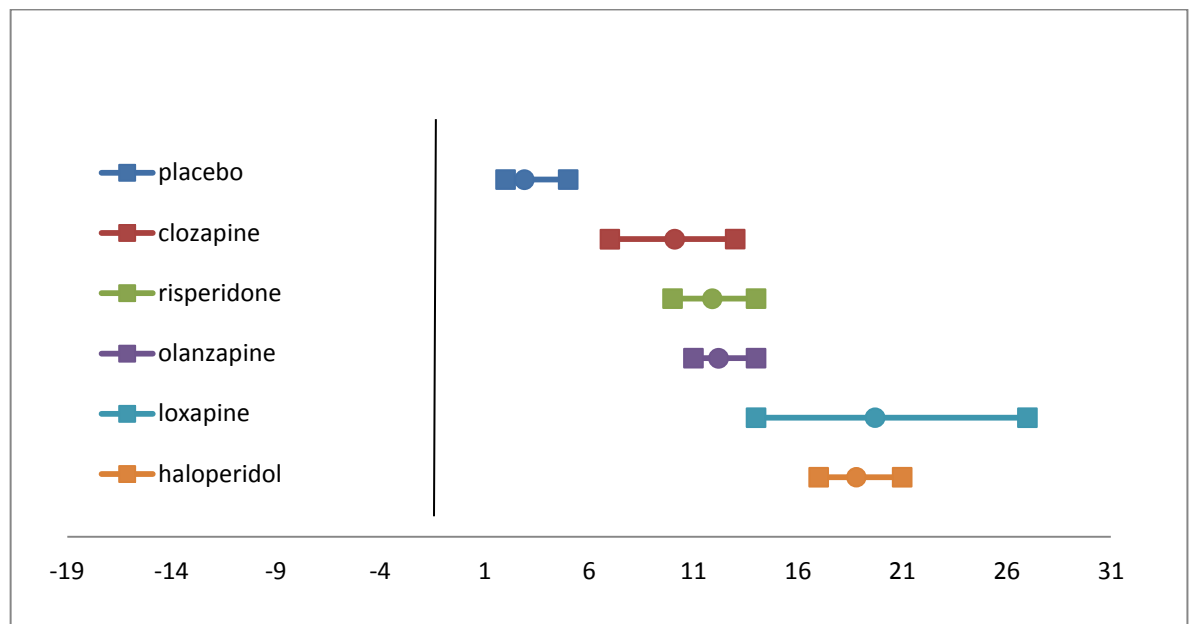


Figure 4 : Prévalence du trouble de l'accommodation en pourcentage avec l'IC à 95% (Ozbilen, Adams, 2009).

III.1.4. Rétention urinaire

L'effet des traitements anti-cholinergiques sur la miction s'explique par l'action du système parasympathique (racine S2, S3, S4) sur le muscle de la vessie : le détrusor. La contraction vésicale est régulée par l'acétylcholine à travers la stimulation des récepteurs muscariniques.

Les récepteurs M3 activent la contraction du détrusor directement alors que les récepteurs M2 agissent indirectement par un effet antagoniste des récepteurs β adrénergiques responsables de sa relaxation (Opsomer, Leval, 2011).

La rétention urinaire peut induire des complications sévères comme une insuffisance rénale aigue ou des infections urinaires (Cruz et al., 2014).

Dans une étude rétrospective impliquant 600 femmes ayant bénéficié d'un bilan urodynamique, Cruz et al. (2014) ont examiné l'impact de la charge anti-cholinergique sur la rétention urinaire par la quantification du volume résiduel post-mictionnel. A travers l'analyse des résultats, cette équipe a démontré qu'un score de potentiel anti-cholinergique supérieur ou égal à 5, calculé par l'échelle ARS (Anticholinergic risk scale), était associé à un dysfonctionnement mictionnel significatif et un volume résiduel élevé (Cruz et al., 2014).

La revue de littérature Faure Walker et al. (2015), a confirmé ces résultats en établissant une relation entre la rétention urinaire, la consommation d'antipsychotique et d'antidépresseurs. L'analyse identifie cet effet indésirable chez 5% des patients sous halopéridol et chez 1% des patients sous antidépresseurs tricycliques. Une prévalence de

0.34% de la rétention urinaire a été rapportée sur une cohorte de 100.000 participants sous antipsychotiques atypiques.

III.1.5. Tachycardie

La stimulation du système parasympathique à travers le nerf vague ralentit la dépolarisation spontanée des cellules du nœud sinusal, ce qui augmente le temps entre deux potentiels d'action successifs. Le nerf vague réduit aussi l'excitabilité du nœud auriculo-ventriculaire retardant ainsi le temps de conduction vers le ventricule (Sherwood, 2006).

L'activité cardiaque est sous l'influence simultanée des systèmes sympathique et parasympathique. Ce dernier interagit avec le nœud sinusal par l'intermédiaire des récepteurs muscariniques M2 (Olshansky, Sullivan, 2013) comme indiqué dans la figure 5.

Au repos, l'influence du système parasympathique est prédominante. Ainsi, si l'innervation du cœur était totalement bloquée, la fréquence cardiaque augmenterait pour atteindre la fréquence propre du nœud sinusal de 100 battements par minute (exemple des cœurs transplantés : le nœud sinusal continue à se dépolariser et à produire des potentiels d'action à son propre rythme) (Sherwood, 2006).

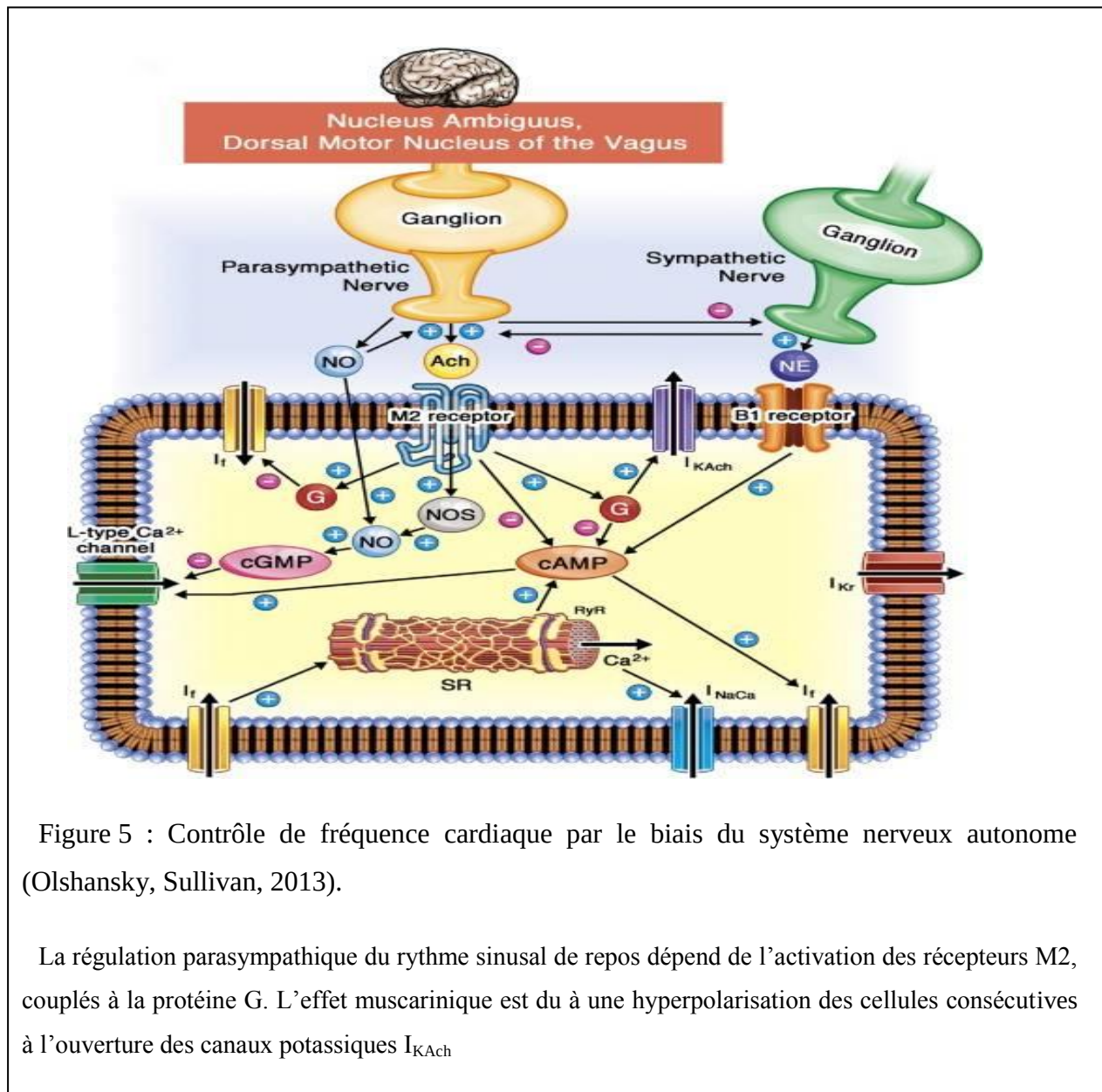
D'autres éléments interviennent également dans la physiologie de la fréquence cardiaque. Le plus important étant l'adrénaline qui joue un rôle facilitateur de l'action du système sympathique (Sherwood, 2006).

Les antipsychotiques à fort potentiel anti-cholinergique peuvent provoquer un effet antagoniste muscarinique responsable d'une tachycardie sinusale.

Une fréquence cardiaque élevée au repos est un facteur indépendant de risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire (Dyer et al., 1980; Fox et al., 2013).

Dans leur étude, incluant 7.700 hommes avec ou sans maladies cardiaques ischémiques préexistantes et âgés de 40 à 59 ans, Shaper et al, (1993) ont examiné la relation entre la fréquence cardiaque, les maladies cardiaques ischémiques, les décès par maladies cardiaques ischémiques et de morts subites d'origines cardiaques. Chez les hommes ne présentant aucun signe de maladie cardiaque ischémique préexistant, il y avait une forte corrélation entre la fréquence cardiaque au repos et le risque ajusté selon l'âge, du taux d'événements cardiaques ischémiques (mortels et non mortels), de même que les morts subites d'origine cardiaque (Shaper et al., 1993). Ce risque était particulièrement élevé chez les personnes avec une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 90 bat/min. Le risque de mort subite d'origine

cardiaque était de 5 fois plus élevée dans ce groupe de fréquence cardiaque par rapport au groupe ayant une fréquence cardiaque inférieure à 60 bat/min (Shaper et al., 1993).



Dans une étude française (Jouven et al., 2005), incluant 5.700 participants en bonne santé, l'analyse des données de santé sur une période de 23 ans, a objectivé une augmentation significative du risque de mort subite d'origine cardiaque lien avec l'augmentation de la fréquence cardiaque au repos. La mort subite était 3.5 fois plus fréquente dans le groupe de fréquence $> \text{à } 75 \text{ bat/min}$ par rapport au groupe $< \text{à } 60 \text{ bat/min}$. figure (6).

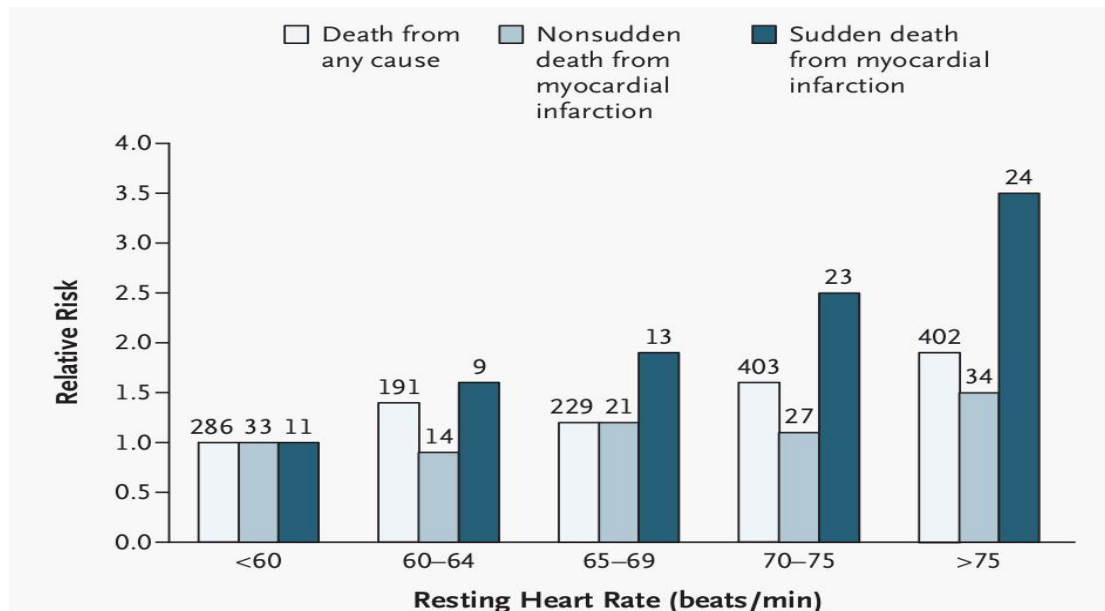


Figure 6 : Risque relatif de mort de toute cause, de mort subite ou non suite à un infarctus du myocarde en fonction de fréquence cardiaque (Jouven et al., 2005).

Une autre étude, incluant 9.000 hommes âgés de 40 à 65 ans a objectivé une relation significative entre une fréquence cardiaque élevée et le risque de mort toutes causes confondues (cardiovasculaire et non cardiovasculaire) (Deyer et al., 1980).

Plusieurs études rapportent également, une augmentation de la mortalité cardiovasculaire et par mort subite chez des patients souffrant de schizophrénie (Emul, Kalelioglu, 2015; Hou et al., 2015; Ifteni et al., 2014).

III.2. Effets anti-cholinergiques centraux

La neurotransmission cholinergique joue un rôle primordial dans diverses fonctions du système nerveux central, y compris le contrôle moteur, l'apprentissage, la mémoire, l'éveil, l'attention, la régulation des cycles veille-sommeil, la nociception, la motivation et le système de récompense (Ogino et al., 2014).

De nombreuses études ont rapporté une aggravation de l'altération des fonctions cognitives sous traitements anti-cholinergiques (la mémoire, l'apprentissage, l'attention et les fonctions exécutives) chez des patients schizophrènes (Fayen et al., 1988 ; Minzenberg et al., 2004 ; Strauss et al., 1990 ; Silver, Geraisy, 1995).

Il existe une corrélation inverse significative entre les performances des patients schizophrènes sur les tests de l'apprentissage verbal, de la mémoire et de l'activité anti-cholinergique de leurs traitements pharmacologiques (Ogino et al., 2014).

Une étude de McEvoy et al. (1989), sur 12 patients schizophrènes stabilisés a montré une augmentation du déficit de la mémoire proportionnellement aux doses d'anti-cholinergiques administrées chez ces patients.

Dans une autre étude canadienne (Desmarais et al., 2014), incluant 20 patients schizophrènes en rémission, l'arrêt progressif des médicaments anti-cholinergiques sur quatre semaines a été suivi d'une amélioration significative des performances cognitives de ces patients.

Dans la même perspective, Mori et al. (2002) ont démontré une amélioration significative de la mémoire immédiate et la mémoire verbale de travail après l'arrêt de traitements anti-cholinergiques chez 21 patients schizophrènes hospitalisés. Il n'y avait aucun changement significatif au niveau des effets secondaires extrapyramidaux.

IV. Méthodes d'évaluation des effets anti-cholinergiques

Plusieurs méthodes d'évaluation des effets anti-cholinergiques des médicaments ont été développées. Ces méthodes sont basées sur l'activité anti-cholinergique du sérum et/ou sur l'affinité aux récepteurs muscariniques et/ou sur l'avis d'experts.

L'activité anti-cholinergique du sérum basée sur le dosage radio-immunologique a été développée dans les années quatre-vingts (Mulsant BH et al., 2003). L'activité anti-cholinergique de plusieurs médicaments a été ainsi analysée et comparée avec l'atropine, en la calculant pour une concentration unique de médicament. Cette méthode présente l'inconvénient de ne pas prendre en compte la pharmacocinétique des différents médicaments et les différences inter-individuelles de leur métabolisme (Mebarki, Trivalle, 2012).

La mesure de l'affinité d'un médicament aux récepteurs cholinergiques in-vitro, utilise aussi le dosage radio-immunologique. Celle-ci est évaluée par sa constante de dissociation (PKi) aux récepteurs anti-cholinergiques. Cette méthode présente les mêmes inconvénients que l'activité anti-cholinergique du sérum.

L'avis des experts reste la méthode la plus pertinente car prend en compte les différences pharmacocinétique entre les différentes molécules associées à d'autres données théoriques sur l'affinité de ces médicaments. Des listes de médicaments ont été élaborées par des consensus d'experts (Mebarki, Trivalle, 2012).

Plusieurs échelles ont été élaborées et étudiées essentiellement en population gériatrique, toutefois ces échelles peuvent être utilisées dans la population générale, car ne dépendent que de la nature des molécules prescrites. Les trois échelles les plus utilisées sont :

1. L'échelle de risque anti-cholinergique (Anticholinergic Risk Scale ARS).
2. L'échelle de risque cognitif lié aux anti-cholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden ACB).
3. L'échelle des médicaments anticholinergiques (Anticholinergic Drugs Scale ADS).

IV.1. L'échelle de risque anti-cholinergique (Anticholinergic Risk Scale ARS)

Une échelle développée par RUDOLPH et al. (2008) dans le but de prévenir les événements tels que les chutes, le délire et la déficience cognitive chez les patients âgés. Cette échelle classe les médicaments couramment prescrits ayant un potentiel anti-cholinergique en quatre catégories de risque (0 = limité ou inexistant, 1 = modéré, 2 = fort, et 3 = très fort).

IV.2. L'échelle de risque cognitif lié aux anti-cholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden ACB)

Une échelle développée par BOUSTANI et al. (2008) comme un outil pratique pour identifier la gravité des effets indésirables anti-cholinergiques sur la cognition chez les sujets âgés. Elle propose un score simple des effets cumulatifs de la charge anti-cholinergique donnant ainsi un score total des médicaments pris.

Cette échelle est basée sur une revue de littérature sur la base Medline de 1996 à 2007, analysant toutes les études qui ont mesuré l'activité anti-cholinergique des médicaments et qui ont évalué l'association entre cette activité et la détérioration cognitive chez les personnes âgées.

Les auteurs ont élaboré ainsi une liste de médicaments avec une activité anti-cholinergique associée à des effets négatifs sur la cognition, le délire, MCI (trouble cognitif léger), la démence et le déclin cognitif. Elle classe ces spécialités en trois groupes, avec un effet anti-cholinergique léger, modéré ou sévère.

Le système de notation des médicaments est basé sur l'activité anti-cholinergique du sérum, l'affinité des médicaments aux récepteurs anti-cholinergiques et le passage de ces derniers de la barrière céphalorachidienne. Ils les ont classés comme suit :

- ✓ Médicaments avec effets anti-cholinergiques possibles, mais sans effets cognitifs négatifs cliniquement pertinents, ils sont affectés d'un score de 1.

- ✓ Médicaments avec un effet anti-cholinergique cognitif négatif cliniquement pertinent et établi, ils sont affectés d'un score de 2 ou 3.
- ✓ Tous les autres médicaments sans effets anti-cholinergiques peuvent être considérés comme ayant un score de zéro.

IV.3. Echelle des médicaments anti-cholinergiques (Anticholinergic Drugs Scale ADS)

Développée par CARNAHAN et son équipe (2006). Cette échelle évalue chaque médicament de manière ordinale de 0 à 3 : 0 correspond à l'absence d'activité anti-cholinergique et 3 correspond à une activité anti-cholinergique marquée. Les contributions des différents traitements sont additionnées pour obtenir un score total.

Une autre version de cette échelle est pondérée selon les dosages des traitements, le score total de l'ADS étant ajusté selon les doses des médicaments administrés :

- Si la dose est inférieure ou égale à un tiers de la dose quotidienne maximale recommandée, le score ADS est multiplié par 1.
- Si elle est supérieure à un tiers, mais inférieure ou égale à deux tiers de la dose quotidienne maximale recommandée, le score ADS est multiplié par 2.
- Si elle était supérieure à deux tiers et inférieure ou égale à la dose quotidienne maximale recommandée, le score ADS est multiplié par 3.
- Enfin, si elle était supérieure à la dose quotidienne maximale recommandée, le score ADS est multiplié par 4.

Les deux versions de l'ADS sont significativement associées à l'activité cholinergique du sérum (SAA) et expliquent un peu plus de 7% de sa variance.

IV.4. Classification d'ENCELIN 2006

L'auteur et son équipe (Ancelin et al., 2006) ont mis en place une classification des médicaments avec une activité anti-cholinergique, en se basant sur la mesure de l'activité anti-cholinergique du sérum (SAA), mais également la voie d'administration du médicament (topique, nasale, orale, etc.) et la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

Couplée à l'évaluation des effets cognitifs à 1 et 8 ans, elle a pu mettre en évidence une altération cognitive importante chez les sujets sous traitement à la première année. Cette différence s'estompe lors de la deuxième évaluation à 8 ans.

IV.5. Classification de DURAN et al 2013

L'auteur et son équipe (Durán et al., 2013) ont effectué en novembre 2011 une recherche systématique sur medline et ont sélectionné sept publications : Carnahan 2006, Ancelin 2006, Chew 2008, Rudolph 2008, Han 2008, Ehrt 2010 et Sittironnarit 2011.

Ils ont pu classer des molécules à action anti-cholinergique en 2 groupes, un avec un risque anti-cholinergique élevé et un autre avec le risque nul. Les scores proposés par les auteurs ont été extraits et lorsqu'il y avait une divergence entre les classements des différentes échelles, le Martindale (The Complete Drug Reference ®) a été utilisée pour les départager.

Les médicaments avec une action anti-cholinergique ont été classés sous deux groupes en fonction de leurs scores dans les différentes échelles :

- ✓ Un groupe ayant confirmé une activité anti-cholinergique élevée (47 médicaments).
- ✓ Un groupe ayant confirmé une activité anti-cholinergique faible (53 médicaments).

IV.6. Echelle d'effets indésirables UKU

Echelle scandinave développée en 1986 afin d'enregistrer le plus exhaustivement les effets indésirables cliniques observés sous traitements psychotropes. (GUELFI JD, LINGJAERDE O et al., 1996)

L'échelle est une hétéro-évaluation, constituée de 48 items cotés en 4 degrés d'intensité clairement définis et en 3 degrés d'imputabilité.

L'échelle a été élaborée par le Committee of Clinical Investigations de la Scandinavian Society of Psychopharmacology et elle a été traduite en français par P. Pichot. Une révision-adaptation a été effectuée par J.D. Guelfi (GUELFI JD, LINGJAERDE O et al., 1996).

L'analyse du score total de l'échelle n'a pas de sens clinique, cependant le calcul de sous-scores peut s'avérer utile.

Exemple de score des signes neurologiques ou score des signes anti-cholinergiques.

Pour chaque signe, symptôme ou plainte, la note d'intensité peut aller de 0 = absente ou doute, à 1 = léger, 2 = moyen et 3 = grave (ANNEXE 1).

V. La variabilité de fréquence cardiaque (VFC)

L'académie de médecine française définit la VFC comme « *La fluctuation du rythme cardiaque au cours du temps entre deux battements consécutifs, et dépend essentiellement de la régulation extrinsèque de la fréquence cardiaque. Alors que la fréquence cardiaque peut*

être stable, le temps entre deux battements cardiaques peut être très différent et sa valeur informative est plus importante. La VFC reflète la capacité d'adaptation du cœur au changement, pour détecter et répondre rapidement à des stimuli non prévisibles. (Marsac, 2013)».

Ainsi pour un rythme cardiaque de 60 battements par minute (bpm), les cycles de dépolarisation peuvent varier de 0,5 à 2,0 secondes (figure 7). Cette oscillation de l'intervalle RR est nommée « variabilité de fréquence cardiaque ». Statistiquement cela représente l'écart type autour de la moyenne des intervalles RR enregistrés sur une période de temps.

Cette variabilité est due à l'influence du système autonome avec ses deux composantes, sympathique et parasympathique.

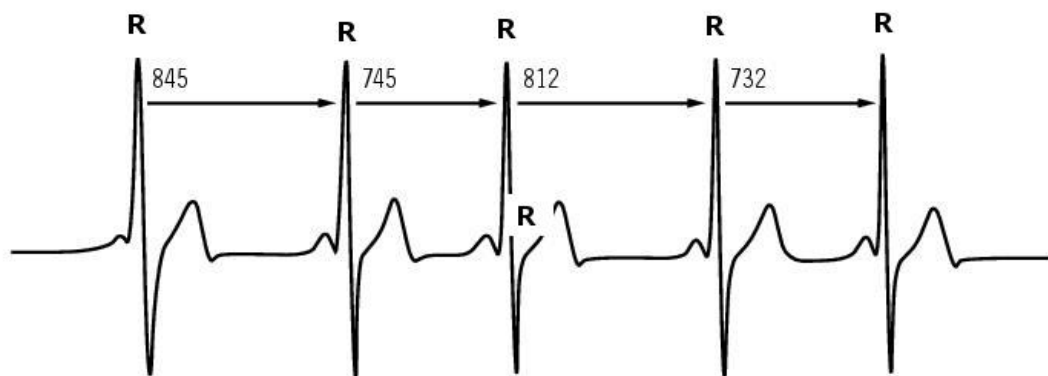


Figure 7 : Variabilité de la fréquence cardiaque dans le temps (62).

V.1. Physiologie de la VFC

Le système nerveux autonome joue un rôle capital dans la régulation de nombreuses fonctions de l'organisme en adaptant de manière rapide et incessante le fonctionnement de plusieurs organes à l'environnement.

La mesure de la variabilité de fréquence cardiaque est une méthode simple et non invasive pour l'évaluation du fonctionnement du système autonome. Elle donne une bonne représentation de l'effet sympathique et parasympathique sur le nœud sino-auriculaire cardiaque (Berntson et al., 1993, Servant et al., 2009, Marsac, 2013).

La régulation du rythme cardiaque au niveau du nœud sino-auriculaire est modulée en partie par la respiration : l'inspiration inhibe l'effet du système parasympathique et produit une accélération du rythme cardiaque. A l'inverse l'expiration le stimule et provoque ainsi un

ralentissement du cœur (Berntson et al., 1993). Les variations rythmiques induites par la respiration sont appelées l'arythmie respiratoire sinusale (ASR) (Servant et al., 2009).

Le rythme cardiaque est influencé en amont par le noyau du tractus solaire qui reçoit des afférences viscérales (figure 8).

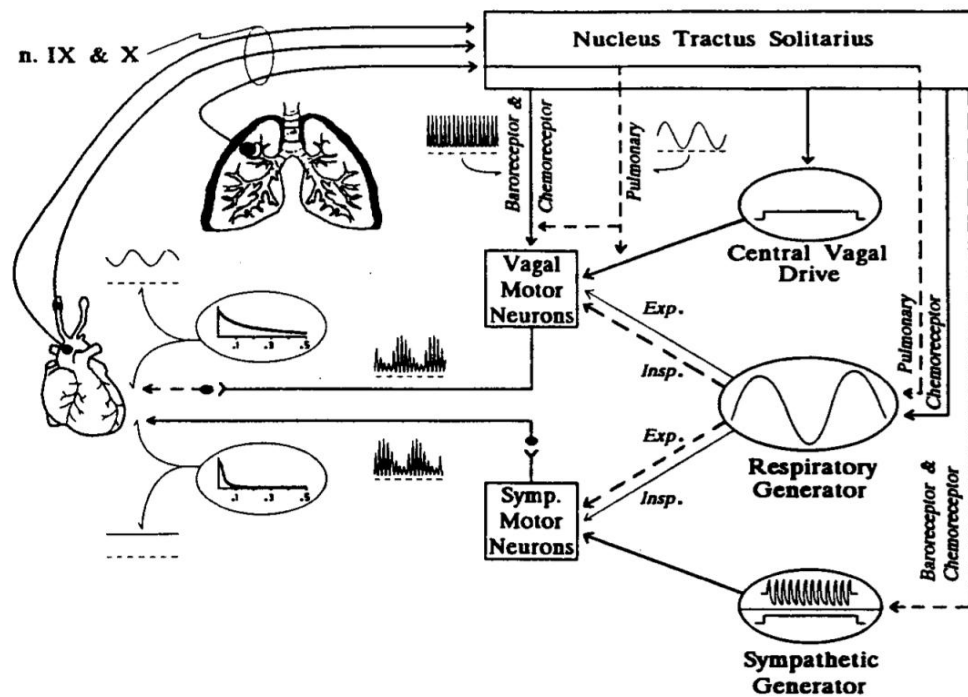


Figure 8 : Schéma d'interaction entre les déterminants périphériques et centraux de l'arythmie sinusale respiratoire (Berntson et al., 1993)

V.2. Acquisition et traitement de la mesure de la VFC

La mise en évidence de la fluctuation de la fréquence cardiaque qui caractérise la VFC se fait en mesurant les intervalles RR. On utilise généralement des ECG ou des cardiofréquencemètres d'une précision suffisante : Polar RS800 (Polar Electro Oy®, Finlande), Suunto T6 (Suunto®, Finlande) (Cassirame et al., 2007).

La mise en évidence durant les dernières décennies d'une relation significative entre le dysfonctionnement du système nerveux autonome et l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire (Schuster et al., 2016) d'une part, et la facilité d'utilisation des mesures de la VFC d'autre part, ont contribué à l'essor de cette méthode d'évaluation. Cependant, les variations et la multiplicité des paramètres à mesurer rendent leurs interprétations complexes, avec un risque de conclusions erronées et d'extrapolations excessives ou infondées. C'est

pour cette raison qu'un groupe de travail de la Société européenne de cardiologie et de la Société nord-américaine de stimulation électrophysiologie ont émis des recommandations de bonnes pratiques dès 1996 (Malik, 1996).

○ *Recommandations de bonnes pratiques pour la mesure de la VFC*

L'enregistrement des données nécessite la prise en compte de deux paramètres : le pas et la durée d'échantillonnage.

Pour la durée, il existe deux types d'enregistrement de données, court (sur 5 minutes) et long (sur 24 heures). Afin d'uniformiser les différentes études portant sur la VFC à enregistrement court, ce groupe de travail recommande l'utilisation d'enregistrements de 5 minutes, sauf si le protocole d'étude dicte une autre conception. Ils recommandent dans ce cas, l'utilisation de l'analyse fréquentielle (Malik, 1996).

En général, les analyses temporelles des données, et particulièrement la mesure de l'écart-type de l'intervalle RR (SDNN) et de la racine carrée des différences au carré d'intervalles RR successifs (rMSSD) sont idéales pour l'analyse d'enregistrements longs. Les études montrent qu'une grande partie de la valeur de la VFC est représentée par la différence jour/nuit dans les enregistrements longs, ce qui rend indispensable une analyse temporelle sur au moins 18 heures. (Cf., figure 9)

Le pas ou le taux d'échantillonnage de l'appareil de mesure représente l'intervalle entre deux numérisations successives. Un échantillonnage de 250 à 500 Hz ou plus est recommandé. Un plus faible taux d'échantillonnage peut être responsable d'une instabilité dans l'estimation du point de repère de l'onde R, ce qui peut modifier considérablement le spectre résultant (Malik, 1996).

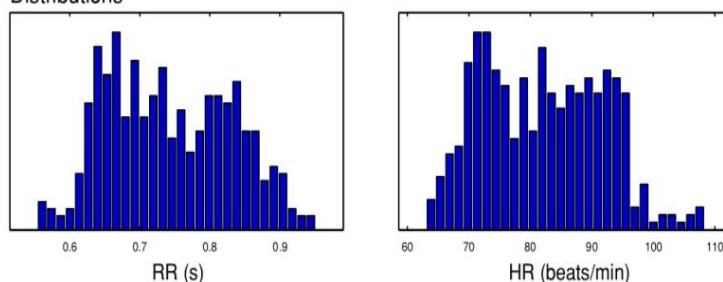
L'environnement de l'enregistrement doit être contrôlé et décrit, il doit être comparable entre les différents individus de l'étude selon ces mêmes recommandations.

Toutes les séries de données numérisées doivent être analysées automatiquement par l'utilisation d'un filtre informatique et/ou manuellement afin de détecter des valeurs aberrantes résultant d'une erreur de détection. Celles-ci sont souvent définies par une valeur d'intervalle RR qui diffère de plus de 20% de la précédente. Ces erreurs sont corrigées soit par l'ajout ou la soustraction d'un battement R.

Time-Domain Results

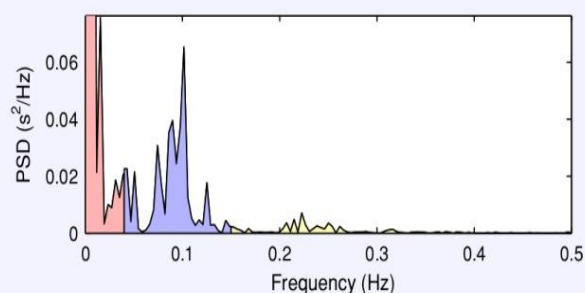
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	742.7
STD RR (SDNN)	(ms)	88.2
Mean HR*	(1/min)	81.93
STD HR	(1/min)	9.75
RMSSD	(ms)	27.2
NN50	(count)	28
pNN50	(%)	7.0
RR triangular index		23.706
TINN	(ms)	410.0

Distributions*



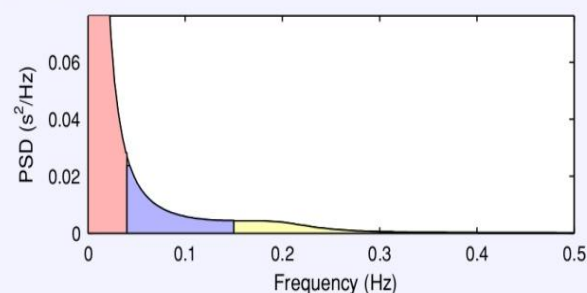
Frequency-Domain Results

FFT spectrum (Welch's periodogram: 256 s window with 50% overlap)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0039	3420	66.6	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.1016	1495	29.1	87.0
HF (0.15-0.4 Hz)	0.2227	224	4.4	13.0
Total		5139		
LF/HF		6.679		

AR Spectrum (AR model order = 16, not factorized)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0039	5625	80.3	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0430	957	13.7	69.4
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1523	421	6.0	30.6
Total		7003		
LF/HF		2.271		

Figure 9 : Exemple d'analyse temporelle et spectrale
(transformé de Fourier rapide et modèle autorégressif) avec le logiciel Kubios.

V.2.1. L'analyse temporelle

La dispersion des données d'intervalles RR peut être caractérisée ou évaluée par divers paramètres statistiques basés sur le temps. Dans cette méthode, les intervalles entre deux complexes QRS normaux (NN : normal to normal) sont enregistrés et des variables simples de domaine de temps sont calculées en utilisant une méthode statistique ou géométrique, les variables les plus utilisées sont :

- ✓ NN (normal to normal) : intervalle entre deux battements de cœur.
- ✓ SDNN (standard deviation of all NN intervals) : écart-type de l'intervalle RR sur tout l'enregistrement qui correspond à la variabilité globale ou totale.
- ✓ NN50 (number of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms) : nombre d'intervalles NN successifs supérieurs à 50ms.
- ✓ RMSSD (the squared root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals) : racine carrée des différences au carré d'intervalles RR successifs,

prend compte principalement des hautes fréquences de la variabilité cardiaque qui dépend du nerf vague (parasympathique). Cette mesure est préférable à pNN50 et à NN50 car elle présente de meilleures propriétés statistiques (Malik, 1996).

Méthode statistique : elle utilise des formules statistiques qui caractérisent la dispersion ou les valeurs centrales d'une série de données. L'analyse peut se faire sur la fréquence cardiaque instantanée d'intervalles RR ou sur des données dérivées des différences entre les intervalles RR successifs. L'exemple type est l'écart-type SDNN donné par la formule suivante :

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (RR_j - \overline{RR})^2}.$$

Méthode géométrique: dans cette méthode, la série des données est transformée en un motif géométrique afin de faciliter l'interprétation, tel la distribution de la densité d'un échantillon appliquée aux différences entre deux intervalles RR adjacents (Malik, 1996).

V.2.2. L'analyse fréquentielle

Les méthodes spectrales utilisent des algorithmes mathématiques pour analyser le tachygramme (Figure 10). La densité spectrale de puissance fournit des informations sur la répartition des données enregistrées (puissance du signal) en fonction des différentes fréquences. La puissance spectrale dans une bande de fréquence donnée peut être quantifiée par l'aire sous la courbe de la fonction de densité à l'intérieur de la bande de fréquence choisie.

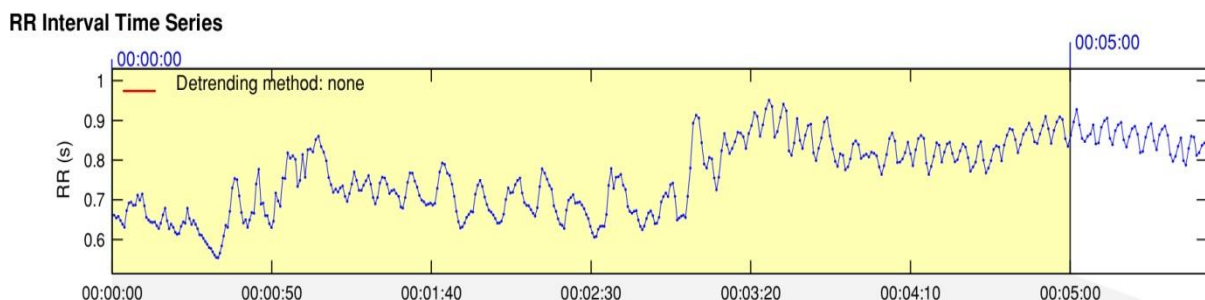


Figure 10 : Exemple d'un tachygramme de 5 minutes après analyse par le logiciel Kubios.

L'analyse spectrale de puissance peut être effectuée par deux méthodes qui donnent des résultats comparables :

- ✓ Méthode non paramétrique, basée sur l'utilisation de la théorie développée par le mathématicien français Jean-Baptiste Joseph Fourier (1768-1830). Le principe de cette

théorie est que tout signal stationnaire peut être transformé en une somme de plusieurs sinusoïdes simples de fréquences croissantes. La transformée de Fourier est une opération mathématique qui consiste à décomposer un signal selon ses fréquences. James Cooley et John Tukey inventèrent la transformée rapide de Fourier (FFT) en 1965, cette dernière fait l'économie d'un grand nombre d'opérations par rapport à la méthode classique.

Cette méthode présente deux avantages : le premier est l'utilisation d'un algorithme simple (généralement la transformée de Fourier rapide (FFT)) et le deuxième est une vitesse de traitement élevée.

- ✓ Méthode paramétrique : utilisant un modèle autorégressif qui présente l'avantage de la précision des estimations de la densité spectrale de puissance même sur un petit échantillon. L'inconvénient de cette méthode est la nécessité de vérifier l'adéquation du modèle choisi et sa complexité (Malik, 1996).

Trois principales composantes spectrales sont distinguées dans un spectre calculé à partir des enregistrements à court terme de 2 à 5 minutes :

1. Hautes fréquences HF (HF, high frequency) : chez l'homme entre 0,15 et 0,4 Hz, elle serait liée principalement à l'effet du nerf vague sur le cœur et elles disparaissent après blocage par l'atropine. L'influence du rythme respiratoire sur ces fréquences à travers l'activité sympathique n'est présente qu'à un rythme respiratoire inférieur à 9 respirations par minutes (Souza Neto et al., 2003).
2. Les basses fréquences (LF, low frequency) : de 0,04 à 0,15 Hz chez l'homme, sa signification physiologique est controversée, les deux systèmes sympathique et parasympathique seraient à l'origine de cette activité.
3. Les très basses fréquences (VLF, very low frequency) : chez l'homme entre 0,003 et 0,04 Hz. L'explication physiologique de la composante VLF est beaucoup moins claire. L'utilisation de cette gamme de fréquence lors des enregistrements courts inférieurs à 5 minutes n'est pas recommandée (Malik, 1996).

V.3. Variabilité de la fréquence cardiaque et le risque cardiovasculaire

La VFC peut être un bon indicateur pour la prévention, le diagnostic et le suivi de nombreuses pathologies cardiaques. Une diminution de la VFC est considérée comme un indice de gravité clinique, contrairement à son augmentation qui est considérée comme facteur pronostic favorable (Marsac, 2013).

La diminution de la VFC est associée à la fois à une augmentation du risque de pathologies coronariennes, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque (Huikuri, Stein, 2013; Kotecha et al., 2012 ; Li et al., 2016 ; Mäkikallio et al., 1999 ; Schuster et al., 2016)

○ Pathologies coronariennes

Une étude australienne portant sur 550 patients sans antécédent de syndrome coronarien aigu à l'inclusion, a démontré que la mesure de la VFC pendant cinq minutes est un facteur prédicteur important d'une maladie coronarienne obstructive, indépendamment des autres facteurs de risque connus pour cette maladie (Kotecha et al., 2012). La VFC globale et ses basses fréquences étaient significativement diminuées chez les patients présentant une maladie coronarienne obstructive. La valeur du cut-off idéal pour la stratification du risque coronarien dans cette cohorte était de 250 ms² pour les basses fréquences de la VFC (Kotecha et al., 2012).

La diminution des paramètres de la VFC chez des patients souffrant d'un angor stable est associé à la maladie coronarienne obstructive indépendamment des facteurs de risque traditionnels, des comorbidités, des médicaments ou du score de Framingham (Li et al., 2016).

Le risque cardiovasculaire est habituellement calculé à l'aide de plusieurs scores différents comme celui de Framingham, PROCAM, SCORE-CVD ou SCORE-CHD. Une étude récente a montré une corrélation négative significative entre la VFC et ces scores de risque de maladie coronarienne, d'infarctus du myocarde et des maladies cardiovasculaires (Schuster et al., 2016).

○ Insuffisance cardiaque

Plusieurs études ont montré que la diminution de la VFC chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, d'insuffisance ventriculaire ou en post-infarctus du myocarde était un facteur prédictif important de mortalité après quelques années de suivi (Mäkikallio et al., 2001; Huikuri, Stein, 2013 ; Nolan et al., 1998).

○ Hypertension artérielle

Les patients hypertendus en dehors d'une hypertrophie ventriculaire ont habituellement une diminution de la VFC (Kilit et al., 2015, Radaelli et al., 1994).

Kilit et al. (2005) ont comparé la VFC chez 58 patients hypertendus sans hypertrophie ventriculaire gauche à 56 témoins sains. La VFC était significativement plus basse chez les patients hypertendus que chez le groupe des témoins sains.

De leur côté RADAELLI et al. (1994) ont comparé 40 patients hypertendus avec 25 patients sains afin de tester l'effet de basculement et la sensibilité des baro-récepteurs dans cette population. La VFC était significativement plus basse chez le groupe hypertendu que chez le groupe témoin.

Cette diminution de la VFC chez les patients souffrant d'une hypertension résistante est aggravée en cas d'association avec une hypertrophie ventriculaire gauche (Özel et al., 2015).

○ Intérêt de l'analyse non linéaire de la VFC

Les paramètres de la VFC utilisés habituellement sont issus d'analyse temporelle et fréquentielle de cette dernière. Le développement d'outils d'analyse non linéaire de la VFC permet une meilleure stratification de risque de décès après 4 ans de suivi chez les patients en post-IDM ou présentant une insuffisance ventriculaire (Mäkikallio et al., 1999).

L'approche non linéaire de la VFC est basée sur la théorie du chaos. Des systèmes entièrement déterministes peuvent manifester une dynamique d'allure ou d'aspect aléatoire qui reflète une grande complexité. La théorie du chaos a apporté des outils d'analyse de ces manifestations complexes.

Le processus chaotique de la VFC se modifie pour finalement disparaître dans les heures qui précèdent une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque (Souza Neto et al., 2003).

V.4. Facteurs influençant la VFC

V.4.1. La gravité de la maladie schizophrénique

Les études concordent sur l'absence de corrélation entre le score global de gravité psychopathologique PANSS et la variabilité de la fréquence cardiaque totale (SDNN).

Les résultats quant à l'utilisation d'échelles partielles de symptomatologie (négatifs et positifs) sont variables, mais nous retrouvons une modification plus importante des paramètres de la VFC en rapport avec les scores de symptomatologie négative de la PANSS (Montaquila et al., 2015).

Dans une étude incluant 42 patients schizophrènes, MATHEWSON et al. (2012) ont analysé la symptomatologie schizophrénique évaluée par une PANSS, ainsi que la VFC à

travers une transformation logarithmique ses hautes fréquences. Dans ce groupe de patients, l'arythmie cardiaque respiratoire était significativement et inversement corrélée avec les scores de symptomatologie négative de la PANSS. Il n'y avait pas de corrélation significative entre ce paramètre et la symptomatologie positive, ni avec le score global de la PANSS (Mathewson et al., 2012).

Des conclusions similaires ont été mises en évidence par Valkonen-korhonen et al. (2003), dans une étude de la relation entre la VFC et les scores PANSS chez 17 patients psychotiques dont 11 présentant le diagnostic de schizophrénie. Ils ont objectivé une corrélation significative de certains paramètres de la VFC avec les symptômes d'apathie et de retrait social. Toutefois, le score total de la PANSS n'était pas significativement corrélé avec la moyenne d'intervalles RR, la valeur de RMSSD (racine carrée des différences au carré d'intervalles RR successifs), les basses fréquences, ni avec les hautes fréquences (Valkonen-Korhonen et al., 2003).

En étudiant l'influence des traitements anti-cholinergiques sur la VFC chez 48 patients schizophrènes ; Okada et al (2003), ont objectivé une modification significative de l'indice cardiaque vagal mais sans modification des indices hautes fréquences, basses fréquences ni de la moyenne d'intervalles RR en fonction de la gravité des symptômes schizophréniques (PANSS).

De leur côté, Ming-Shun chung et al. (2013) ont étudié la variation de la fonction cardiaque autonome chez 94 patients schizophrènes en fonction de la sévérité des symptômes évalués par une PANSS. Dans cette population, le score global de la PANSS n'était pas significativement corrélé avec la VFC globale (SDNN), RMMSD, LF, ni aux hautes fréquences. Une corrélation négative significative avait été objectivée entre le VFC globale (SDNN) et l'échelle positive de la PANSS, ainsi qu'entre l'échelle de symptômes négatifs et les valeurs RMSSD, HF et LF/HF.

V.4.2. Le Diabète

Plusieurs études ont confirmé la diminution de la VFC chez des patients présentant un syndrome dysautonomique diabétique (Freeman et al., 1991, Lishner et al., 1987, Wheeler, Watkins, 1973).

Le diabète affecte le système nerveux autonome au niveau central ainsi qu'au niveau périphérique d'une manière dépendante de la longueur des troncs nerveux. Le nerf vague qui est anatomiquement le plus long, sert de médiateur à 75% de l'activité parasympathique physiologique globale, et a tendance à être impliqué précocement au cours du développement du syndrome dysautonomique (Dimitropoulos et al., 2014).

Les premiers stades de ce syndrome impliquent donc une réduction de l'activité parasympathique. Cette réduction se traduit par une rupture de l'équilibre physiologique et une prédominance de l'activité sympathique. Cette augmentation du tonus sympathique va s'accroître jusqu'au dernier stade du syndrome dysautonomique, quand la dénervation sympathique est complète (Figure 11) (Dimitropoulos et al., 2014).

Une réduction de la VFC est présente dès les premiers stades du syndrome dysautonomique du diabète (Dimitropoulos et al., 2014 ; Fleischer et al., 2015).

La présence d'un syndrome dysautonomique chez les patients diabétiques de type 2 peut prédire les complications cardiaques chez des patients asymptomatiques et sans maladie cardiaque connue (Chyun et al., 2015).

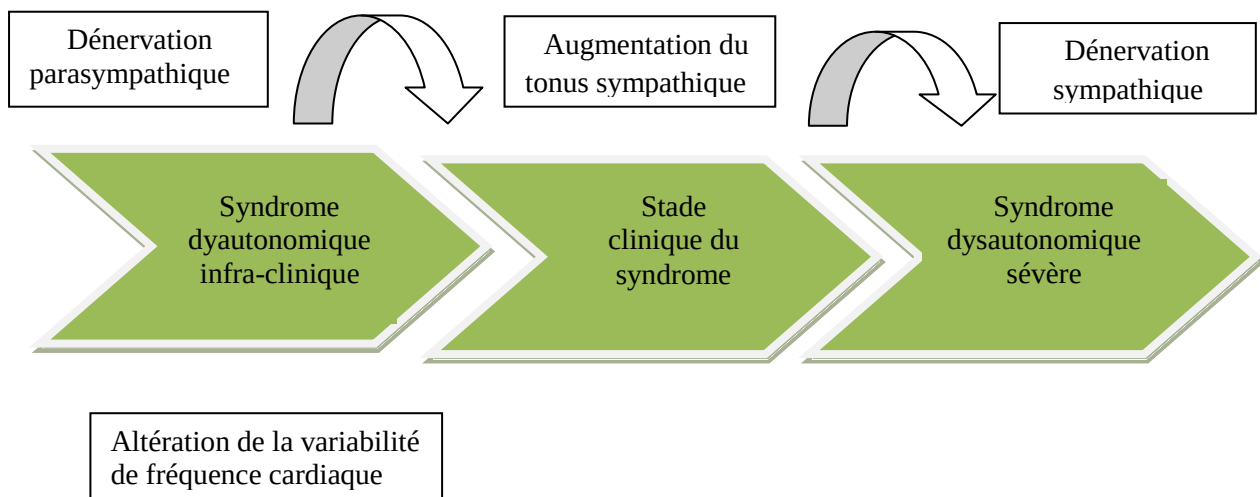


Figure 11 : Progression naturelle du syndrome dysautonomique (Dimitropoulos et al., 2014).

Certaines études suggèrent que le diabète en lui-même en dehors du syndrome dysautonomique est un facteur modifiant la VFC (Almeida-Santos et al., 2016 ; Michel-Chávez et al., 2015 ; Xuan et al., 2015).

Une étude comparant 30 patients diabétiques de type 2, ayant été diagnostiqués depuis moins de deux ans, retrouve une diminution significative de la VFC globale (SDNN) comparativement à un groupe de 30 témoins en bonne santé (Michel-Chávez et al., 2015).

Les patients schizophrènes constituent une population vulnérable à la survenue de diabète. Ils présentent 2 fois plus de risque d'avoir un diabète de type 2 par rapport à la population générale. Ce risque est d'autant plus important avec la multiplication des épisodes

psychotiques aiguës. L'utilisation des antipsychotiques est également associée à un plus grand risque de diabète de type 2 (Vancampfort et al., 2016).

V.4.3. L'âge

Le vieillissement est associé à une diminution de la régulation du système autonome. La diminution de la VFC est progressive à partir de l'âge de 20 ans pour atteindre 60% de la valeur initiale à la dixième décennie (Umetani et al., 1998).

La valeur de la VFC globale représentée par SDNN décline d'une manière linéaire avec l'âge et ce pour les deux sexes (Figure 12) (Umetani et al., 1998, Almeida-Santos et al., 2016).

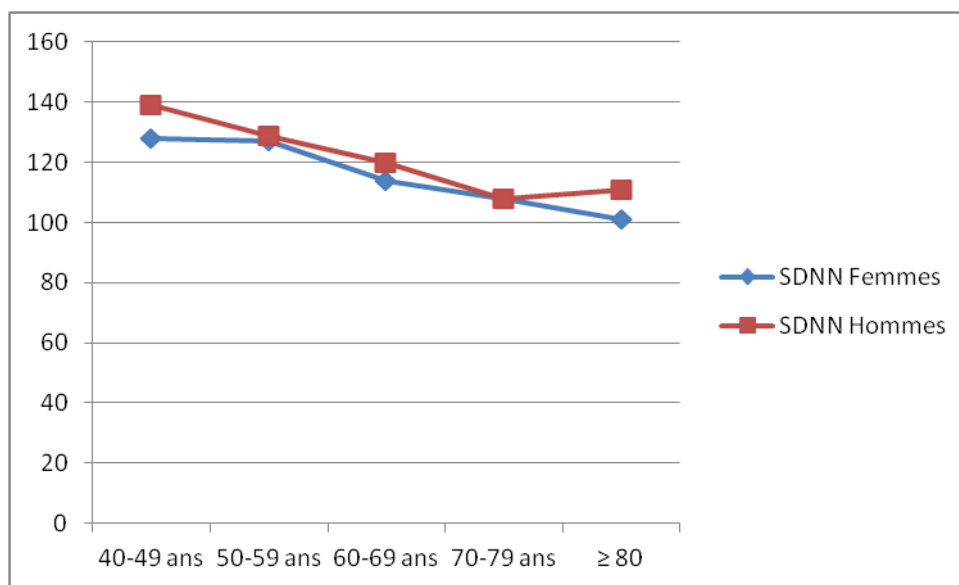


Figure 12 : Diminution de la moyenne VFC globale (SDNN en ms) dans les deux sexes selon l'âge (Almeida-Santos et al., 2016).

V.4.4. Le sexe

La valeur de la VFC est moins importante chez la femme dès le jeune âge, le déclin de cet indice est moins important chez la femme que chez l'homme. La différence entre les deux sexes tend à diminuer pour disparaître au-delà de 50 ans pour l'indice SDNN (Figure 12) (Umetani et al., 1998).

Dans une méta-analyse, Koenig et al (2016) ont étudié les données de 64.000 participants dont 32.000 femmes. Ils ont objectivé chez les femmes une diminution significative de la moyenne d'intervalles RR, une diminution du paramètre SDNN et de la puissance totale de la densité spectrale de la VFC (Koenig, Thayer, 2016).

V.4.5. L'indice de masse corporelle

L'obésité peut modifier les paramètres de la VFC. Rossi et al (2015) ont étudié la VFC chez 92 jeunes adultes, 44 participants obèses et 48 témoins. Ils ont pu objectiver dans le groupe de jeunes obèses une augmentation de la fréquence cardiaque et une diminution des paramètres de la VFC ; SDNN, RMSSD, HF et du rapport LF/HF.

Wu et al (2008) ont comparé la VFC entre 1.400 participants âgés de plus de 20 ans, classés en 5 groupes selon leur IMC : groupe en insuffisance pondérale (n = 74), poids normal (n = 588), en surpoids (n = 313), en obésité stade I (n = 390) et en obésité stade II (n = 72). Ils ont objectivé une association négative entre l'obésité de stade I, stade II et les hautes fréquences de la VFC après ajustement des résultats aux autres facteurs de risque. Les participants en insuffisance pondérale n'avaient pas eu de modification significative des paramètres de la VFC par rapport aux participants ayant un poids normal.

V.4.6. Le tabac

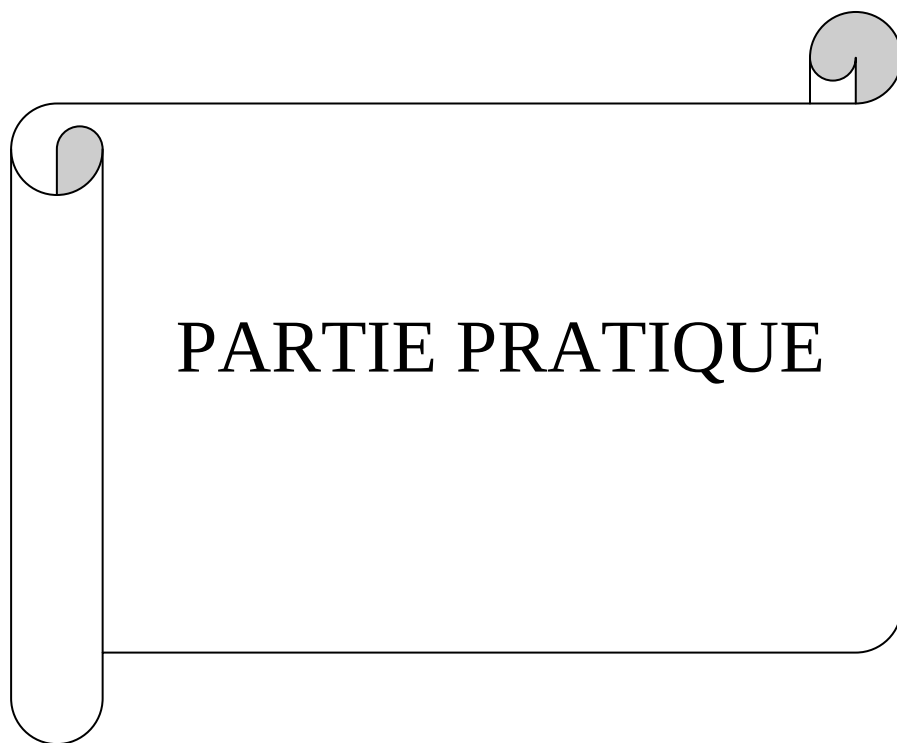
La majorité des données publiées suggèrent que le tabagisme qu'il soit actif, passif, aigu ou chronique génère des perturbations dans le fonctionnement du système nerveux autonome, entraînant une diminution des paramètres de la VFC (Dinas et al., 2013).

Kupari et al. (1993) ont observé que la puissance spectrale totale de la VFC était plus faible chez les personnes qui fument ≥ 10 cigarettes par jour par rapport aux non fumeurs ou fumeurs qui fument moins de 10 cigarettes par jour (Kupari et al., 1993).

L'arrêt du tabac augmenterait de manière significative les paramètres de la VFC (SDNN, basses fréquences et hautes fréquences) chez les hommes fumeurs chroniques. Les données suggèrent que ces résultats sont principalement attribués à l'arrêt de la nicotine plutôt qu'à la fumée de tabac (Harte, Meston, 2013).

La prévalence du tabagisme chez les patients schizophrènes reste significativement plus importante que dans la population générale (OR=5.3, IC 95% [4.9 à 5.7]. La prévalence est plus importante chez les hommes (OR=4.2, IC 95% [6.1 à 8.3] que chez les femmes (OR= 3.3, IC 95% [3.0 à 3.6] (de Leon, Diaz, 2005).

En France, la prévalence du tabagisme chez les patients souffrant d'un trouble schizophrénique est de 66 à 67%, comparée à la population générale où elle varie entre 20 et 30% (Dervaux, Laqueille, 2016).



VI. Hypothèses de la recherche

Le blocage cholinergique constitue un facteur de risque cardio-vasculaire avéré. Ce risque est majoré chez les patients schizophrènes, à cause des comorbidités habituellement rencontrées (tabac, diabète) d'une part, et en lien avec la maladie elle-même d'autre part. Ce risque est majoré par les traitements dont peuvent bénéficier ces patients.

Une évaluation systématique des effets anti-cholinergiques, devrait permettre de minorer ce risque.

L'hypothèse de notre travail est que la mise en évidence de corrélations entre les échelles de risque anti-cholinergique et la VFC, pourrait ouvrir la voie, sous réserve de confirmation, à une évaluation directe du risque cardiaque anti-cholinergique par la passation de ces échelles.

Nous émettons également l'hypothèse, que la mise en évidence de corrélations positives entre ces différentes échelles (ARS, ADS, ACB) et la présence d'effets secondaires anti-cholinergiques permettrait leur utilisation indifféremment pour l'évaluation de ce même risque.

VI.1. Objectif principal

Objectiver une diminution statistiquement significative de la variabilité de fréquence cardiaque et une augmentation des effets secondaires anti-cholinergiques concomitants chez les patients schizophrènes sous traitements avec un risque anti-cholinergique théorique élevé (calculé par l'échelle de risque anti-cholinergique modifiée par DURAN et al).

VI.2. Critère d'évaluation principal

L'objectif principal est exposé dans le schéma suivant (Schéma 1) :

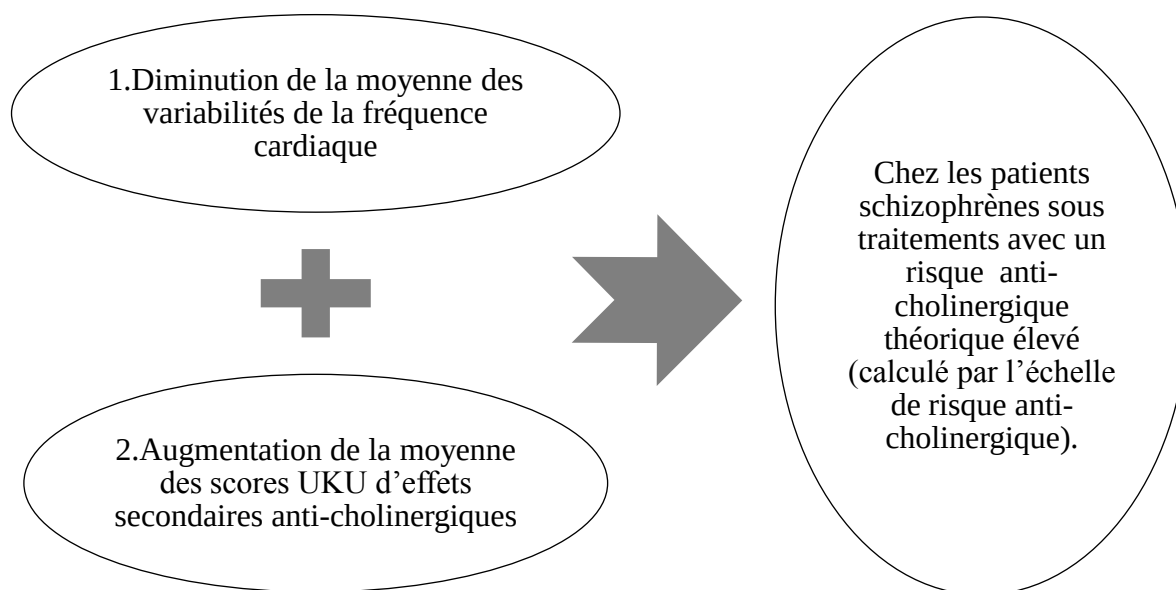


Schéma 1: Objectifs principaux de l'étude

Les critères d'évaluation principaux sur lesquels portera l'analyse sont :

- ❖ La présence de différence significative entre la moyenne de la variabilité de la fréquence cardiaque des deux groupes:
 - ✓ Patients schizophrènes sous traitement antipsychotique avec un risque anti-cholinergique théorique élevé (Haut risque HR), supérieur ou égale à 2 (calculé par l'échelle de risque anti-cholinergique).
 - ✓ Patients schizophrènes sous traitement antipsychotique avec risque anti-cholinergique théorique faible (Faible risque FR), inférieur à 2 (calculé par l'échelle de risque anti-cholinergique).
- ❖ Une augmentation significative de la moyenne du score UKU anti-cholinergique entre les deux groupes cités précédemment.

VI.3. Objectif secondaire

Etablir des corrélations entre les effets secondaires anti-cholinergiques, la variabilité de fréquence cardiaque et les 5 échelles de risque anti-cholinergique.

VI.4. Critères d'évaluation secondaires

- ✓ Coefficient de corrélation entre le risque anti-cholinergique calculé par les échelles ARS, ADS, ACB et le score d'effets secondaires calculé par l'échelle UKU.

- ✓ Coefficient de corrélation entre la diminution de la VFC et la présence d'effets secondaires anti-cholinergique (score UKU).

VII. Matériels et Méthodes

VII.1. Schéma de l'étude

Nous avons mené une étude cas-témoin, multicentrique, sur deux populations de patients ayant le diagnostic de schizophrénie, comparés à des témoins, ayant le même diagnostic, mais différents par le potentiel anti-cholinergique de leur traitement.

Le protocole de l'étude a été soumis au comité d'éthique de la recherche non interventionnelle CERNI Tours-Poitiers et a reçu un avis favorable le 01 juin 2016.

VII.2. Sujets

Les patients sont âgés de 27 à 71 ans et pris en charge dans trois hôpitaux psychiatriques : le CHD Georges Daumezon, le centre hospitalier Henri-Ey et le CHU de Tours.

Nous avons sélectionné deux groupes de patients schizophrènes. Un premier groupe de 18 patients (13 hommes et 5 femmes) ayant des traitements à risque anti-cholinergique élevé selon l'anticholinergic risk scale modifiée par DURAN et al (ARS mod). Le second groupe est constitué de 8 patients (4 hommes et 4 femmes) qui ont un risque anti-cholinergique faible selon la même échelle.

Nous avons étudié les corrélations entre les effets secondaires anti-cholinergiques chez les patients sous différents traitements antipsychotiques et la VFC, ainsi que la corrélation entre ces effets secondaires et les différentes échelles d'évaluation du risque anti-cholinergiques de traitements (ARS, ADS, ACB).

L'association entre la maladie schizophrénique et la diminution de la VFC indépendamment des différents traitement (Montaquila et al., 2015b), de même que l'aggravation par les traitements antipsychotiques de cette diminution (Mujica-Parodi et al., 2005), ont motivé notre choix de ne pas recruter de témoins sains.

Le recrutement a été fait par des médecins psychiatres des centres hospitaliers ; CHD Georges DAUMEZON, le centre hospitalier Henri-EY et du CHU de TOURS.

Les patients sont pris en charge dans ces trois centres hospitalier quelque soit le mode d'admission ou de prise en charge (consultations CMP, hospitalisation courte, hospitalisation longue...).

L'inclusion s'est faite sur une période de six mois, (de Mai à Octobre 2016).

VII.2.1. Critères d'inclusion

- ❖ Diagnostic de schizophrénie selon les critères CIM10, sous traitement antipsychotique quelque soit la sévérité de la maladie.
- ❖ Patients sont âgés de 18 à 75 ans.
- ❖ Traitement inchangé depuis au moins trois jours.

VII.2.2. Critères de non inclusion

- ❖ Patients sous traitements modifiant la fréquence ou le rythme cardiaque : béta-bloquants, antiarythmiques (exclusion amiodarone).
- ❖ Patients atteints d'une maladie neurologique, d'un trouble du rythme ou de la fréquence cardiaque : Maladie de parkinson, la sclérose en plaques, le syndrome de Guillain Barré, l'hypotension orthostatique et syndrome de ShyDrager.
- ❖ Patientes en période menstruelle.
- ❖ Patients présentant une addiction en cours ou sevrée depuis moins de 21 jours.

VII.3. Les tests

Les patients ont eu durant l'étude une évaluation des effets secondaires anti-cholinergiques estimés par l'échelle UKU (échelle d'effets indésirables), une évaluation de la gravité de leur maladie par l'échelle PANSS (positive and négative syndrome scale). Leurs traitements ont été analysés par 5 échelles différentes de risque anti-cholinergique (ARS modifiée, ARS, ADS, ADS pondérée et ACB).

Nous avons, dans un second temps enregistré les différents paramètres de leur VFC à l'aide d'un cardiofréquencemètre POLAR RS800 sur une durée de 5 minutes.

VII.3.1. L'échelle des symptômes positifs et négatifs

La PANSS est une échelle psychiatrique utilisée pour mesurer la sévérité des symptômes chez les patients atteints de schizophrénie. Elle a été publiée en 1987 par Stanley Kay et al (1987).

Des études ont montré la variation de la VFC selon la sévérité de la maladie schizophrénique, la passation de cette échelle va permettre la prise en compte de ce facteur de

confusion (Montaquila et al., 2015 ; MATHEWSON et al. 2012 ;Valkonen-korhonen et al. 2003).

VII.3.2. L'échelle des effets secondaires UKU

La passation de cette échelle se déroule durant l'entretien médical, et va aider à établir diverses corrélations avec les échelles de risque anti-cholinergique et les paramètres cardiaques.

VII.3.3. Echelles de risque anti-cholinergique

Nous avons étudié le risque anti-cholinergique à priori de chaque traitement avec les échelles exposées plus haut afin d'établir différentes corrélations entre ces échelles et l'intensité des effets indésirables anti-cholinergiques dans la population de patients schizophrènes :

- ARS anticholinergic risk scale.
- ARS modifiée par Duran et al (anticholinergic risk scale).
- ACB L'échelle de risque cognitif lié aux anti-cholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden).
- ADS Echelle des médicaments anti-cholinergiques non pondérée par les dosages des traitements (Anticholinergic Drugs Scale) .
- ADS modifiée : Echelle des médicaments anti-cholinergiques pondérée par les dosages des traitements (Anticholinergic Drugs Scale).

A cause de la haute affinité muscarinique des deux traitements anti-cholinergiques Buprénorphine et Tropatepine, un score maximal dans chaque échelle leur a été attribué.

VII.3.4. La variabilité de fréquence cardiaque VFC

La mesure de la VFC a été effectuée par un enregistrement continu d'intervalles entre deux battements de cœur par un cardiofréquencemètre POLAR RS800 validé comme étant une bonne alternative à un enregistrement ECG (POWERLAB ou LE NOVACOR vista). Cet appareil permet une précision de 1 à 5 ms autorisant l'analyse de la VFC sans biaiser les résultats obtenus (Cassirame et al., 2007).

L'enregistrement s'effectue sur une période de 7 minutes, dans un bureau au calme en position assise, au repos, en respiration libre et en fin d'entretien médical.

Une fois ces intervalles obtenus, nous procédons à une analyse par le logiciel Kubios HRV (Tarvainen et al., 2014) sur une sélection de 5 minutes d'enregistrement, afin d'obtenir les différents indices de la VFC.

Une correction automatique d'artefacts a été faite par ce logiciel à un niveau très bas, qui détecte les variations d'intervalle RR supérieures ou inférieures de plus de 450 ms par rapport à la moyenne de ces intervalles dans l'échantillon analysé.

L'interpolation des données éliminées s'est faite par un modèle mathématique d'interpolation numérique par morceau appelé « les splines d'interpolations cubiques » (Mika P. Tarvainen, Juha-Pekka Niskanen, 2008).

Pour l'analyse fréquentielle de la VFC, les paramètres suivants ont été calculés :

- ✓ La puissance totale en ms^2 traduit par la bande de fréquence entre 0 à 0,4 Hz.
- ✓ La composante spectrale basse fréquence LF entre 0,04 à 0,15 Hz.
- ✓ La composante basse fréquence HF entre 0,15 à 0,40 Hz.

L'analyse spectrale a été calculée en utilisant la transformée de Fourier rapide.

VII.4. Procédure expérimentale

L'inclusion des patients se fait dès l'accord de participation de ces derniers. L'étude (déroulement et objectifs) est présentée au patient. Les questionnaires de même que la procédure d'enregistrement de la VFC lui sont expliqués. Chaque patient peut ainsi donner son consentement libre et éclairé avec la possibilité de se rétracter à tout moment.

Une fiche d'information explicative de l'étude est donnée à chaque patient qui participe à l'étude.

La passation des échelles d'effets secondaires UKU et de la gravité de la maladie PANSS s'effectuent en un seul entretien médical. Les intervalles RR sont enregistrés après la passation des deux questionnaires.

Les informations sur les traitements des patients pour la cotation des échelles de risque sont extraites du dossier médical et vérifiées durant l'entretien avec le patient.

VII.5. Traitements statistiques

Pour traiter les résultats, nous avons utilisé le logiciel de statistique gratuit R dans sa version 3.2.4.

La normalité des distributions a été vérifiée par un test de Shapiro-Wilk et les données ont subi une transformation logarithmique pour corriger les distributions asymétriques quand c'est nécessaire.

L'égalité des variances a été vérifiée par un test de Fisher. Dans le cas de variances inégales, le test t de Welch est utilisé.

Un test paramétrique T unilatéral a été utilisé pour la comparaison des moyennes après avoir normalisé les données. Le choix d'un test unilatéral pour certaines données (VFC, UKU, scores de risque anti-cholinergique) a été dicté par l'attente d'une variation unilatérale de ces variables.

Pour la comparaison des caractéristiques des deux populations, un test de student a été utilisé quand la normalité et l'égalité des variances sont vérifiées. Un test de Welch était utilisé quand les variances étaient différentes. Dans le cas de non normalité des distributions, un test de Mann et Whitney a été utilisé pour des échantillons supérieurs à 4 individus (Figure 13).

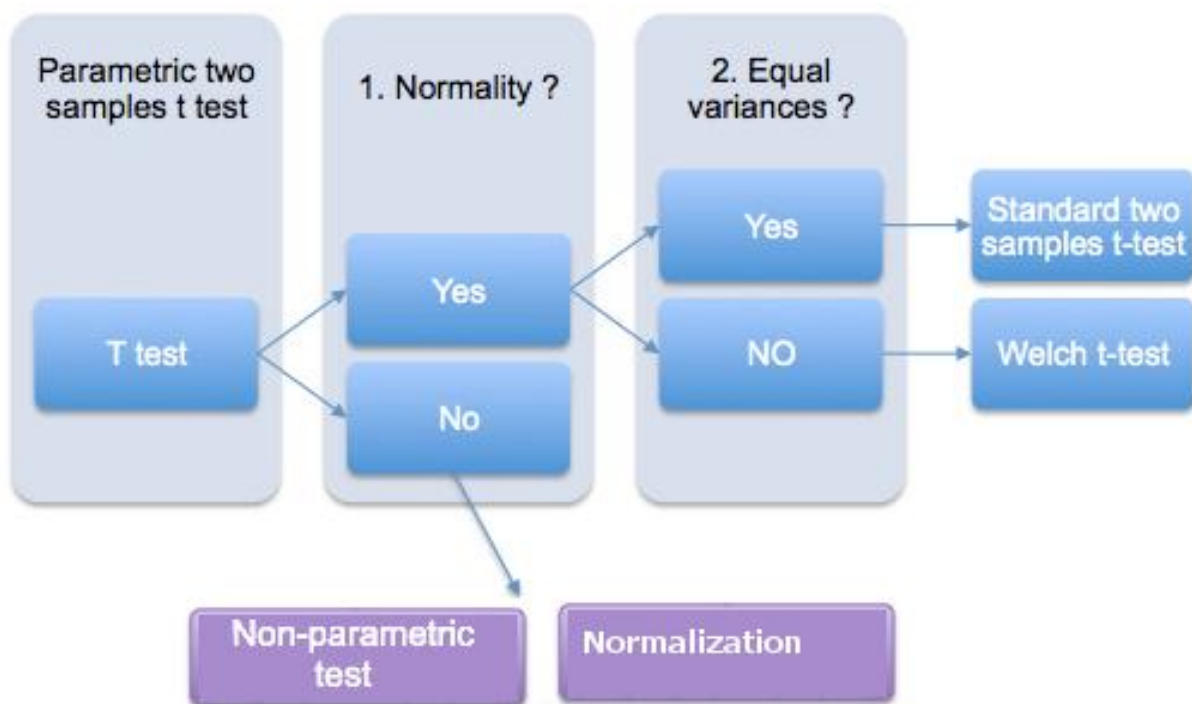


Figure 13 : Comparaison de deux moyennes théoriques (STHDA, 2016).

Dans le cas de variables qualitatives le test de χ^2 a été utilisé pour vérifier l'indépendance des échantillons de plus de 5 individus (effectif théorique), le test de χ^2 Yates dans le cas d'échantillon de 2,5 à 5 individus. Dans les autres cas un test de Fisher exact a été utilisé.

Les corrélations entre les différentes variables ont été calculées avec le coefficient de Pearson (r) quand les variables suivaient une loi normale. Dans le cas contraire nous avons eu recours à un test non paramétrique de Spearman.

VIII. Résultats

VIII.1. Caractéristiques de la population étudiée

La population de l'étude était composée de 26 patients avec un diagnostic de schizophrénie répartis en deux groupes comparables pour l'âge, le sexe, le tabac, le diabète, l'hypertension artérielle et l'indice de masse corporelle. Le premier groupe à faible risque anti-cholinergique était constitué de 8 patients dont 4 femmes (50%). Le deuxième groupe à haut risque anti-cholinergique était quand à lui constitué de 18 patients dont 5 femmes (28%). Les caractéristiques détaillées des deux populations sont exposées dans le tableau 2.

	Population ± sd	Groupe faible risque n= 8,	Groupe haut risque n=18	test	P
Ratio homme/femme	17/9	4/4	13/5	X^2 de Yates = 0.42	p = 0.51
Age	49±11	51±11	48±11	T=0.64	p = 0.53
Tabac	19/26	4/8	15/18	X^2 Yates =1.66	p = 0.19
Diabète	2/26	1/8	1/18	Fisher = 0.42	P = 0.52
HTA	2/26	0	2/18	Fisher = 0	P = 1
IMC	29.07±6	31.46±7	28±5	T =1.20	p = 0.25

W=test de Mann-whitney, T=test de Student, (u)=test unilatéral, Fisher=test de Fisher, X^2 de yates=test de khi-deux de Yates, T (Welch)=.test T de Welch.

Tableau 2: Caractéristiques de la population étudiée.

VIII.2. Évaluations psychométriques

VIII.2.1. Echelle PANSS

Les sujets du groupe haut risque avaient une moyenne de score global à la PANSS significativement supérieur aux patients du groupe à faible risque (79.61±19 vs 61.62±11), p = 0.02 (Tableau 3).

Il n'y avait cependant pas de différences statistiquement significatives pour les scores PANSS dans leurs sous-échelles positives (21.38 ± 9 vs 15.25 ± 6 ($p = 0.07$)) et négatives (20.27 ± 6 vs 17.25 ± 4 ($p = 0.19$)).

	population	Groupe faible risque n=8	Groupe haut risque n=18	test	P
PANSS	74 ± 19	61.61 ± 11	79.61 ± 19	W =31	p à 0.02
PANSS+	19.5 ± 8	15.25 ± 6	21.38 ± 9	W=39	p à 0.07
PANSS-	19.34 ± 6	17.25 ± 4	20.27 ± 6	T = -1.33	P à 0.19

Tableau 3 : Scores de l'échelle PANSS dans les deux groupes de l'étude

VIII.2.2. Echelle UKU

L'évaluation des effets secondaires anti-cholinergiques, a montré des scores UKU significativement supérieurs dans le groupe haut risque comparé au groupe bas risque (1.87 vs 5.16 ; $p = 0.002$). La différence était plus importante entre le sous –score « UKU centraux » qui était 5 fois plus important dans le groupe haut risque (1.77 vs 0.37 ; $p = 0.01$), alors qu'il n'était que 2 fois plus important dans sa composante périphérique (3.38 vs 1.5 ; $p = 0.02$) dans ce même groupe (Tableau 4).

	Population N=26	Groupe faible risque n=8	Groupe haut risque n=18	test	P
UKU	4.15 ± 2.8	1.875 ± 2.41	5.16 ± 2.47	W=22(u)	p à 0.002
UKU periph	2.8 ± 2.09	1.5 ± 1.92	3.38 ± 1.94	W=33(u)	p à 0.01
UKU centraux	1.34 ± 1.41	0.375 ± 0.74	1.77 ± 1.43	W=27(u)	p à 0.005

Tableau 4 : scores sur l'échelle UKU des deux groupes étudiés

VIII.2.3. Description des traitements des deux groupes

Echelle ARS modifié par DURAN et al : les deux groupes étant séparés sur la base de leurs scores à cette échelle, la moyenne du score du groupe haut risque était significativement plus importante (0.75 vs 4.11 ; $p < 0.0001$) comparé au groupe faible risque (Tableau 5).

Echelle ARS : le score de l'échelle ARS était significativement plus haut dans le groupe haut risque comparé au groupe faible risque (3.94 vs 0.62 ; $p < 0.0001$).

L'échelle ADS :

- ✓ ADS pondérée par le dosage des traitements : le score de cette échelle était significativement plus haut dans le groupe haut risque comparé au groupe faible risque (11.55 vs 1.5; $p < 0.001$).
- ✓ ADS non pondérée par le dosage des traitements : le score restait significativement supérieur dans le groupe haut risque (4.88 vs 0.75 ; $p < 0.001$).

L'échelle ACB : le score de cette échelle était également significativement supérieur dans le groupe haut risque comparé au groupe faible risque (6.83 vs 1.75; $p < 0.001$).

	Population N=26	Groupe faible risque n=8	Groupe haut risque n=18	test	P
ARS modifiée	3.07±1.87	0.75±0.46	4.11±1.18	W=0	<0.0001
ARS	2.92±1.97	0.62±0.74	3.94±1.39	W=2	<0.0001
ADS	3.61±2.57	0.75±0.7	4.88±1.99	T^w=-7.76	<0.0001
ADS pondérée	8.46±6.76	1.5±1.5	11.55±5.78	W=0	<0.0001
ACB	5.26±2.83	1.75±1.28	6.83±1.65	T^w=-8.5	<0.0001
Equivalent chlorpromazine	1777±1702	390±218	2394±1712	T (welch) = -4.87	p = 0.0001
Nombre de neuroleptique	2.15±0.78	1.62±0.74	2.38±0.69	W=34	p = 0.02

Tableau 5 : scores des différentes échelles de risque anti-cholinergique et équivalent chlorpromazine des traitements.

Enfin, le nombre de traitements neuroleptiques et leur équivalent chlorpromazine étaient aussi plus importants dans le groupe haut risque en comparaison au groupe faible risque, (respectivement 2.38 vs 1.62; $p = 0.02$ et 2394 vs 390 ; $p = 0.0001$).

VIII.3. La variabilité de la fréquence cardiaque

La puissance totale (TP) de la VFC dans le groupe haut risque était significativement plus basse comparé au groupe faible risque (415 vs 2708 ; $p = 0.03$), (Tableau 6).

Dans ses composantes basses fréquences (LF) et hautes fréquences (HF), la VFC était également inférieure de façon significative dans le groupe haut risque comparé au groupe faible risque (respectivement (84 vs 564 ; $p=0.01$) et (35 vs 719 ; $p=0.02$)).

	Population N=26	Groupe faible risque n=8	Groupe haut risque n=18	test	P
TP	1121±2427 (ms ²)	2708±3993 (ms ²)	415±621 (ms ²)	W=105(u)	p=0.03
LF	231±573 (ms ²)	564±969 (ms ²)	84±148 (ms ²)	W=113.5(u)	p=0.01
HF	245±985 (ms ²)	719±1757 (ms ²)	35±66 (ms ²)	W=107(u)	p=0.02
RR	656±95 ms	719±81 ms	628±88 ms	W=112(u)	P=0.01

Tableau 6 : Paramètres de la VFC dans les deux groupes comparés selon le risque anti-cholinergique.

Le dernier paramètre mesuré était la moyenne des intervalles RR, qui était également plus bas dans le groupe haut risque comparé au groupe faible risque (628 vs 719 ; $p=0.01$).

VIII.4. La fréquence cardiaque

La moyenne de la fréquence cardiaque du groupe haut risque était significativement supérieure au groupe faible risque (96vs 84; p à 0.008), (Tableau 7).

La probabilité d'avoir une fréquence cardiaque supérieure à 89 dans le groupe haut risque était 7 fois plus importante (OR= 7.8 ; IC à 95% de [1.16 à 52.35]).

La corrélation entre la fréquence cardiaque et le score ARS modifié était significativement positive même après ajustement par rapport à l'âge, le sexe, l'IMC, l'hypertension et le tabac avec une p à 0.02.

	Population N=26	Groupe faible risque n=8	Groupe haut risque n=18	Test	P
FC	93±12	84±10	96±12	T=-2.76	P=0.006

Tableau 7 : fréquence cardiaque pour les deux groupes de l'étude.

VIII.5. Les traitements des effets secondaires anti-cholinergiques

Les patients du groupe haut risque anti-cholinergique avaient plus de traitements contre les effets secondaires anti-cholinergiques que ceux du groupe faible risque (1.66 vs 0.37; $p=0.052$), ce résultat est proche du seuil de significativité (Tableau 8).

	Population N=26	Groupe faible risque n= 8	Groupe haut risque n=18	test	P
Nombre TRT E.I Anti-cholinergiques	1.26±1.9	0.375±1.06	1.66±2.1	W= 46 (u)	P= 0.052

Tableau 8 : Nombre de traitement des effets secondaires anti-cholinergiques dans les deux groupes de l'étude.

IX. Corrélations

IX.1. L'échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS)

Nous n'avons pas pu mettre en évidence des corrélations significatives entre la gravité des symptômes psychotiques mesurés par la PANSS et les différents indices de la VFC (puissance totale, basses et hautes fréquences), (Tableau 9).

	PANSS (rho)	PANSS + (rho)	PANSS - (rho)
TP	-0.09 ; $p=0.64$	-0.31 ; $p = 0.11$	0.06 ; $p= 0.74$
LF	-0.16 ; $p=0.42$	-0.29 ; $p = 0.14$	-0.04 ; $p= 0.81$
HF	0.07 ; $p=0.73$	-0.09 ; $p = 0.65$	-0.10 ; $p=0.61$

Tableau 9 : Corrélations entre l'échelle PANSS et les indices de VFC.

IX.2. Echelles de risque anti-cholinergique

Les échelles de risque anti-cholinergique ont montré des corrélations variables avec l'échelle d'effets indésirable UKU, la fréquence cardiaque et le nombre d'unité de traitements contre la sécheresse buccale et la constipation.

- ARS modifiée : La corrélation de cette échelle avec la fréquence cardiaque est significativement positive ($\rho=0.60$ et $p=0.001$). La corrélation est cependant non

significative avec le score UKU, et le nombre d'unité de traitement des effets secondaires (Tableau 10).

	UKU (rho)	FC (rho)	Médicament d'EI (rho)
ARS mod	0.34 ; p=0.08	0.60 ; p=0.001	0.25 ; p=0.21
ARS	0.30 ; p=0.13	0.35 ; p=0.07	0.35 ; p=0.07
ADS	0.49 ; p=0.009	0.34 ; p=0.08	0.54 ; p=0.004
ADS mod	0.58;p=0.001	0.43 ; p=0.02	0.62 ; p=0.0006
ACB	0.40 ;p=0.04	0.53 ;p=0.005	0.31 ; p=0.11

Tableau 10 : Corrélations de Spearman entre les échelles de risque anti-cholinergique et les effets secondaires muscariniques.

L'échelle ARS modifiée a présenté la meilleure corrélation de Spearman avec la fréquence cardiaque .

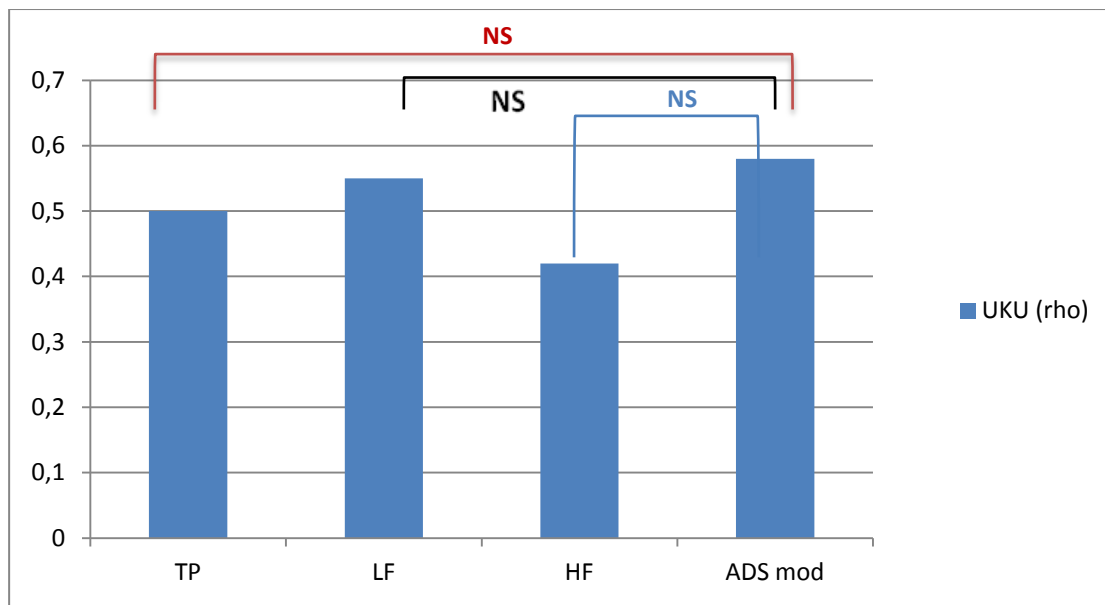
- L'échelle ARS : Nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation avec le score UKU, fréquence cardiaque et le nombre d'unité de traitements des effets secondaires anti-cholinergique (Tableau 10).
- L'échelle ADS non pondérée : La corrélation de cette dernière était significativement positive avec le score UKU et le nombre d'unités de traitement des effets secondaires anti-cholinergiques (Tableau 10). Elle était non significative avec la fréquence cardiaque
- L'échelle ADS pondérée : Etait corrélée positivement avec tous les paramètres étudiés : le score UKU, la fréquence cardiaque et le nombre d'unités des traitements des effets secondaires anti-cholinergiques (Tableau 10). Elle présentait en outre la meilleure corrélation de Spearman avec l'échelle UKU et avec le nombre d'unité de traitement des effets secondaires anti-cholinergiques.
- L'échelle ACB : La corrélation de cette dernière échelle était significativement positive avec le score UKU et la fréquence cardiaque. La corrélation avec le nombre d'unité de médicaments des effets secondaires anti-cholinergiques était revenue non significative (Tableau 10).

IX.3. Paramètres cardiaques

IX.3.1. La variabilité de fréquence cardiaque

La puissance totale de la VFC, les basses fréquences (LF) et les hautes fréquences (HF) étaient significativement et inversement corrélées au score UKU et à la fréquence cardiaque, les corrélations de Spearman rho avec les valeurs de p sont exposées dans le tableau 11.

En comparant les corrélations de l'échelle choisie comme de référence (ADS modifiée) car corrélée positivement à tous les paramètres étudiés (UKU, VFC et nombre de traitements anti effets anti-cholinergiques), nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre la corrélation de cette dernière avec l'échelle UKU d'un côté et avec les indices de la VFC de l'autre (figure 14).



Pas de différence significative entre la valeur absolue de la corrélation de Spearman de l'échelle UKU avec les indices de la VFC et avec l'échelle ADS modifiée.

Figure 14 : Valeurs absolues des corrélations de Spearman entre l'échelle UKU, l'échelle ADS modifiée et les indices de la VFC.

IX.3.2. Fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque est significativement et positivement corrélée avec les échelles ARS modifiée, ADS pondérée et ACB et inversement corrélée avec les paramètres de la VFC.

	UKU (rho)	FC (rho)	MEI (rho)
TP	-0.50 p à 0.008	-0.48 p=0.01	-0.23 ns
LF	-0.55 p à 0.003	-0.52 p=0.005	-0.24 ns
HF	-0.42 p à 0.03	-0.59 p=0.001	-0.12 ns

Tableau 11 : Corrélations des paramètres de la VFC et les effets secondaires muscariniques et le rythme cardiaque.

IX.4. Les effets secondaires anti-cholinergiques

L'échelle UKU était significativement et positivement corrélée avec les échelles de risque anti-cholinergique ADS, ADS pondérée et ACB et inversement corrélée avec les paramètres de la VFC.

Le nombre d'unité de traitements contre les effets secondaires anti-cholinergiques (constipation et sécheresse buccale) est corrélé significativement et positivement avec le score UKU (Tableau 12), les échelles de risque anti-cholinergique ADS et ADS pondérée.

	UKU
Traitements contre les effets secondaires anti-cholinergiques.	0.54 p=0.003

Tableau 12 : Corrélation entre l'échelle UKU et les le nombre d'unité de traitements contre les effets secondaires anti-cholinergiques.

X. Discussion

Les résultats de notre étude mettent en évidence la présence d'une corrélation entre les effets anti-cholinergiques et les paramètres rythmiques cardiaques objectivés aux enregistrements par cardiofréquence-mètre. Afin de minimiser les facteurs confondants, les deux groupes de l'étude étaient comparables pour le sexe, l'âge, le tabac, le diabète, l'hypertension artérielle, sous-échelles PANSS de symptomatologie positive et négative.

Le choix de comparer 2 groupes de patients schizophrènes a été dicté par la nécessité de comparabilité. En effet, plusieurs études ont montré une diminution des indices de la VFC chez des patients schizophrènes non traités comparés aux témoins sains (Bar et al., 2005 ; Bär et al., 2012 ; Clamor et al., 2016). La différence dans le score global PANSS n'est pas un facteur limitant comme cela a été rapporté dans certaines études (Mujica-Parodi et al., 2005 ; Valkonen-Korhonen et al., 2003).

X.1. L'échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS)

Dans notre étude l'échelle PANSS globale et les sous-échelles de symptomatologie négative et positive ne sont pas significativement corrélées avec les indices fréquentiels de la VFC (puissance totale, basses et hautes fréquences). Ces données sont conformes à certaines études. En effet, Mujica et al (2005) n'ont pas objectivé de différence significative de l'échelle PANSS globale chez 19 patients atteints de maladie schizophrénique ou de trouble schizoaffectif comparés à une groupe de 24 control sains. C'est également le cas de l'étude d'Okada et al (2003) qui n'ont pas montré de modifications significatives des indices fréquentiels de la VFC selon la sévérité des symptômes schizophrénique. Quant à eux, MATHEWSON et al (2012), ont objectivé une variation de la puissance totale de la VFC corrélée négativement avec l'échelle PANSS de symptomatologie négative. Même s'il est différent, ce résultat témoigne du possible lien entre VFC et sévérité de la symptomatologie schizophrénique.

X.2. Evaluation des effets secondaires anti-cholinergiques

UKU est une échelle clinique d'effets secondaires subjective. Nos résultats se sont révélés variables en ce qui concerne les corrélations de cette échelle avec les échelles de risque anti-cholinergique. Elle n'a montré de corrélation positive qu'avec deux échelles (ADS et sa version modifiée et ACB). Ce résultat ne semble pas expliqué par des différences particulières entre les échelles utilisées.

En outre UKU a été également positivement corrélée au nombre de médicaments prescrits pour les effets secondaires anti-cholinergique, ce qui renforce le caractère prédictif de cette échelle.

X.3. Paramètres cardiaques

X.3.1. Fréquence cardiaque

Comme attendu la FC était significativement plus élevée dans le groupe à haut risque (Ozbilen, Adams, 2009). Ce résultat est expliqué comme nous l'avons rapporté plus haut, au blocage parasympathique induit plus fortement par les traitements utilisés. Les chiffres retrouvés (89 battements par minute) sont ceux rapportés comme étant des facteurs aggravant du pronostic cardio-vasculaire, avec 5 fois plus de mort subite d'origine cardiaque (Shaper et al., 1993), En outre, la tachycardie reste un facteur de risque d'infarctus du myocarde, de décès toutes causes confondues et d'accident ischémique cérébral dès qu'elle dépasse 70 battement par minute (Fox et al., 2013). Ce paramètre doit être pris en compte, dans la prise en charge globale du patient psychotique.

X.3.2. Variabilité de la fréquence cardiaque

L'autre mesure reflétant l'impact rythmique cardiaque des effets anti-cholinergiques est la mesure de la VFC. Ce paramètre est important dans le suivi et la prévention des comorbidités cardio-vasculaires du fait de la corrélation positive entre sa diminution et le risque cardio-vasculaire du patient (Malik, 1996, Kotecha et al., 2012, Li et al., 2016, Schuster et al., 2016, Huikuri, Stein, 2013, Mäkikallio et al., 1999) .

Les résultats de notre étude ont confirmé les données de littérature ((Huang et al., 2013 ; Clamor et al., 2016)), avec un écart nettement plus important pour les hautes fréquences (HF). Ce résultat pourrait s'expliquer par une diminution des hautes fréquences propre à la maladie schizophrénique (Bar et al., 2005 ; Bär et al., 2012) et par le fait que les hautes fréquences de la VFC sont liées spécifiquement à l'activité parasympathique bloquée par les médicaments anti-cholinergiques (Berntson et al., 1993 ; Souza Neto et al., 2003).

X.4. Corrélations

X.4.1. Corrélation des échelles de risque anti-cholinergique et l'échelle des effets secondaires UKU

Parmi les échelles étudiées, l'échelle ADS pondérée par les doses de traitement semble être la plus discriminante car présentait des corrélations significatives avec les plus grand nombre de paramètres étudiés (UKU, nombre de traitements contre les effets anti-cholinergique), de même qu'avec les paramètres cardiaques (FC). Ce résultat semble être du à la pondération du score anti-cholinergique aux doses des médicaments prescrits. Ceci souligne l'importance de prendre en compte ce paramètre dans l'évaluation du risque cholinergique

X.4.2. Corrélations des paramètres cardiaques

Les indices de la VFC ont présenté des corrélations négatives avec l'échelle des effets secondaires UKU et la fréquence cardiaque. Ceci confirme la possibilité d'évaluation du risque cardiaque anti-cholinergique par cette échelle d'effets secondaires. En s'intéressant au coefficient de détermination R^2 (mesure de la qualité de prédiction d'une régression linéaire) entre l'échelle UKU et le logarithme de la puissance totale de la VFC, qui était de 0.24, ce qui indique que l'échelle UKU expliquerait 24% de la variance de la VFC. Ces données suggèrent que la présence d'effets secondaires rapportés par les patients (estimés par UKU) pourrait prédire partiellement la variation des paramètres de la VFC.

L'absence de différence significative entre la corrélation de la VFC et l'échelle UKU d'un coté et la corrélation entre l'ADS pondérée et l'échelle UKU de l'autre confirme le choix de l'échelle ADS pondérée comme échelle de référence par sa plus grande corrélation avec UKU par rapport aux autres échelles de risque anti-cholinergique (L'absence de différence est aussi vérifiée avec les corrélations des autres indices de la VFC (HF et LF)).

L'ARS modifiée montre tout son intérêt dans la prédiction partielle de l'augmentation de la fréquence cardiaque devant un coefficient de détermination avec la fréquence cardiaque de R^2 à 0.30 (l'ARS modifiée explique 30% de la variance de la fréquence cardiaque). La corrélation étant revenue à 0.60

X.5. Implications cliniques et thérapeutiques

L'utilisation des échelles de risque anti-cholinergique dans la population de patients schizophrènes adultes n'est pas habituelle. Notre travail montre que l'utilisation de telles échelles peut prédire en partie les effets secondaires anti-cholinergiques et le risque cardiovasculaire. En effet l'évaluation de ce risque ne peut se limiter au syndrome métabolique. L'augmentation de la fréquence cardiaque et la diminution des indices de VFC peuvent également constituer des facteurs de risques quantifiables.

Dans une optique d'utilisation simplifiée de ces échelles, elles pourraient être automatiquement intégrées dans les logiciels d'aide à la prescription, afin d'indiquer le risque d'effets secondaires et notamment cardio-vasculaire possible d'une prescription donnée.

L'implication inverse peut également se discuter. En effet, la mesure de la VFC d'acquisition facile dans la pratique clinique, peut aider à prévoir en partie les effets secondaires anti-cholinergiques et le risque cardiovasculaire en rapport. Cette mesure a l'avantage de prendre en compte la variabilité inter-individuelle du métabolisme des médicaments à effet anti-cholinergique et reflète le fonctionnement réel du système autonome. La miniaturisation d'appareils de VFC peut faciliter la mesure objective du blocage anti-cholinergique.

X.6. Points forts de l'étude

À notre connaissance notre étude est la seule qui a étudié la diminution de la VFC chez des patients schizophrènes en fonction des échelles de risque anti-cholinergiques (ARS, ADS, ACB). Ces échelles ont l'avantage de prendre en compte les effets cumulatifs anti-cholinergiques de plusieurs traitements, ce qui est la situation clinique la plus fréquente. Cette démarche pourrait constituer une approche innovante de l'évaluation même partielle du risque cardio-vasculaire.

X.7. Limites de l'étude

Notre étude a été confortée à certaines limitations :

Tout d'abord, l'impossibilité d'appariement parfait des deux populations, notamment concernant le nombre de neuroleptiques prescrits et l'équivalence chlorpromazine de chaque traitement qui étaient significativement plus important dans le groupe haut risque comparé au

groupe faible risque anti-cholinergique. Ces deux éléments interdépendants ne sont cependant pas connus pour être des facteurs de confusion pour les indices de la VFC (Birkhofer et al., 2013 ; Malik, 1996, Marsac, 2013). Il est également à noter l'absence d'appariement selon le score global de la PANSS. Néanmoins la revue de littérature ne trouve pas d'impact (Mujica-Parodi et al., 2005 ; Okada et al., 2003) sur les paramètres cardiaques étudiés (FC, VFC). Les composantes négative et positive de cette échelle sont quant à elles comparables et valides pour l'étude.

Notre étude a également été limitée par un faible nombre de participants, ce qui a empêché l'utilisation de certaines régressions linéaires multiples et la mise en évidence d'une différence significative entre les deux groupes pour le nombre de traitement des effets secondaires anti-cholinergiques. Néanmoins cela n'a pas empêché la mise en évidence de relations significatives entre les variables d'intérêt.

XI. Conclusion et perspectives

La schizophrénie est une pathologie pourvoyeuse de comorbidités physiques importantes (Dieset et al., 2016). Elle est principalement associée à un risque cardio-vasculaire élevé. Ce risque est majoré, par l'utilisation de molécules antipsychotiques aux effets secondaires métaboliques et anti-cholinergiques.

La variabilité de la fréquence cardiaque est un marqueur de risque cardiovasculaire reconnu (Malik, 1996 ; Marsac, 2013). La tachycardie est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant.

Dans notre étude nous avons objectivé une diminution des indices de la VFC, une augmentation de la fréquence cardiaque et un score d'effets secondaires anti-cholinergique plus important dans le groupe de patients présentant un haut potentiel anti-cholinergique.

Les échelles de risque anti-cholinergique ARS modifié par DURAN, ADS, ADS pondérée et ACB peuvent être utilisées pour quantifier à priori la charge anti-cholinergique des traitements prescrits.

Les indices de la VFC présentent des corrélations à l'échelle d'effets secondaires anti-cholinergique UKU comparables avec l'échelle ADS pondérée. La mise en évidence d'un lien entre ces variations pourrait permettre leur utilisation afin de quantifier partiellement le risque cardiovasculaire dans sa composante anti-cholinergique.

Cette hypothèse devra être confirmée par des études plus approfondies et plus ciblées sur la quantification du risque cardio-vasculaire induit par le blocage muscarinique.

L'utilisation d'échelles cognitives objectives pourrait affiner les résultats et approcher un peu plus l'existence réelle d'effets secondaires anti-cholinergiques.

EFFETS SECONDAIRES ANTI-CHOLINERGIQUES

I. Difficultés de concentration (concentration impaired)

Difficultés à se concentrer, à rassembler ses idées ou à maintenir l'attention.

1. Difficultés de concentration absentes ou doute.
2. Le patient doit faire plus d'efforts que d'habitude pour rassembler ses idées, mais sans que cela le gêne apparemment.
3. Les difficultés de concentration sont suffisamment prononcées pour qu'elles gênent le patient dans sa vie de tous les jours.
4. Les difficultés de concentration du patient apparaissent clairement au cotateur au cours de l'entretien.

II. Troubles de la mémoire (Amnesia, Memory impairment)

Diminution de la fonction mnésique. L'évaluation doit être indépendante des difficultés de concentration.

1. Troubles de la mémoire nuls ou doute.
2. Sentiment léger subjectif de baisse de la mémoire par rapport à l'état habituel du patient, mais sans conséquences gênantes.
3. L'affaiblissement de la mémoire gêne le patient et/ou on en observe des signes légers au cours de l'entretien.
4. Au cours de l'entretien, le patient montre des signes évidents de perte de mémoire (signe clinique).

III. Troubles de l'accommodation (abnormal Accomodation)

Difficulté de voir clairement ou distinctement à courte distance (avec ou sans lunettes) malgré une vue claire de loin. Si le patient porte des lunettes à double foyer, sa vue doit être évaluée lorsqu'il regarde au travers du foyer adapté à la vision de près.

1. Pas de difficulté à la lecture de textes ordinaires de journaux.
2. Le patient peut lire un texte de journal, mais ses yeux se fatiguent rapidement et/ou il doit éloigner le journal pour lire.

3. Le patient ne peut pas lire un texte ordinaire de journal, mais réussit encore à lire un texte imprimé en plus gros caractères.
4. Le patient ne peut lire de gros caractères, comme les titres, qu'à l'aide d'une loupe, par exemple.

IV. Hyposialorrhée - bouche sèche (dry Mouth)

Sécheresse buccale par manque de salive. Elle peut amener le malade à boire davantage, mais doit être distinguée de la soif.

1. Sécheresse buccale absente ou doute.
2. Légère sécheresse buccale, mais non gênante.
3. Sécheresse modérée qui gêne légèrement la vie quotidienne du malade.
4. Sécheresse très prononcée qui perturbe nettement la vie quotidienne du malade.

V. Constipation (constipation)

Diminution de la fréquence de la défécation et/ou consistance plus ferme des selles.

1. Constipation absente ou doute.
2. Légère constipation, supportable.
3. Constipation plus marquée, qui gêne le patient.
4. Constipation très importante.

VI. Troubles de la miction (micturition disorder)

Impression de difficulté à commencer à uriner ou résistance à la miction, miction plus faible et/ou de durée plus longue. A évaluer en se fondant sur les 72 dernières heures.

1. Troubles de la miction absents ou doute.
2. Nettement présents, mais supportables.
3. Gênants à cause de la faiblesse de la miction et de sa durée nettement prolongée, sensation de vidange incomplète de la vessie.
4. Rétention urinaire avec volume important d'urines résiduelles et/ou rétention aiguë menaçante ou réelle.

VII. Palpitations/Tachycardie (Palpitations - Tachycardia)

Palpitations, sensation de pulsations cardiaques rapides, fortes et/ou irrégulières dans la poitrine.

1. Symptôme absent ou doute.

2. Nettement présent sans être gênant, crises occasionnelles de courte durée ou plus constantes, sans palpitations marquées.
3. Palpitations gênantes, fréquentes ou constantes, qui inquiètent le patient ou troublent son sommeil nocturne, toutefois sans symptômes concomitants.
4. On craint une véritable tachycardie, par exemple parce que le patient éprouve en même temps une sensation de faiblesse et ressent le besoin de s'étendre ou une dyspnée, une tendance à l'évanouissement ou une précordialgie.

VIII. **Troubles de l'érection** (impotence)

Difficultés pour le patient d'obtenir ou de maintenir une érection.

1. Absents ou doute.
2. Diminution légère de la possibilité d'obtenir ou de maintenir une érection sans que cela gêne le patient.
3. Modification nette de la possibilité d'obtenir ou de maintenir une érection qui est gênante.
4. Le patient n'obtient ou ne maintient que rarement (voire jamais) une érection.

IX. **Sécheresse vaginale** (dry vagina)

Sécheresse vaginale lors d'une stimulation sexuelle.

1. Absente ou doute.
2. Légère sécheresse vaginale lors d'une stimulation sexuelle sans gêne particulière de la patiente.
3. Sécheresse vaginale gênante lors d'une stimulation sexuelle.
4. Sécheresse vaginale très gênante rendant le coït difficile (ou nécessitant l'utilisation de lubrifiants).

ANNEXE 2 : Echelles utilisées dans l'étude

Molécules	ACB	ADS	ARS	ARS modif
Acepromazine				2
Aceprometazine				2
Alimemazine	1			
alprazolam	1	1		1
alverine	1			
Amantadine	2	1	2	1
Amitriptyline	3	3	3	2
Amoxapine	3			
ampicillin		1		
Aripiprazole	1			
Asenapine	1			
Atenolol	1			
Atropine	3	3	3	2
azathioprine		1		
Baclofen			2	1
Belladonna alkaloids	2			2
Benztropine	3	3	3	2
Bromocriptine		1		1
Brompheniramine	3	3		2
Bupropion	1			
Captopril	1	1		
Carbamazepine	2	2		1
Carbidopa-levodopa			1	
Carbinoxamine	3	3		2
Carisoprodol			3	
cefamandole		1		
cephalothin		1		
cefoxitin		1		
Cetirizine	1		2	1
Chlordiazepoxide		1		1
Chlorpheniramine	3	3	3	2
Chlorpromazine	3	3	3	2
Chlorthalidone	1	1		
Cimetidine	1	2	2	1
Citalopram				1
Clemastine	3	3		2
Clidinium	1			
clindamycin		1		
Clomipramine	3	3		2
Clonazepam		1		1
Clorazepate	1	1		
Clozapine	3	3	2	2

Codeine	1	1		1
Colchicine	1			
cortisone		1		
Cyclobenzaprine	2	2	2	1
cycloserine		1		
cyclosporine		1		
Cyproheptadine	2	2	3	2
Darifenacin	3	3		2
Desipramine	3	3	2	2
Desloratadine	1			
dexamethasone		1		
Dexchlorpheniramine				2
Diazepam	1	1		1
Dicyclomine	3	3	3	2
Digitoxin		1		1
digoxin	1	1		
diltiazem		1		
Dimenhydrinate	3	3		2
Diphenhydramine	3	3	3	2
Dipyridamole	1	1		
Disopyramide	1	2		1
divalproex sodium		1		
Domperidone				1
Dosulepin				1
Doxylamine	3			
Doxepin	3	3		2
Emepronium				2
Entacapone			1	1
estazolam		1		
famotidine		1		
Fentanyl	1	1		1
Fesoterodine	3			
Fexofenadine				1
Flavoxate	3	3		2
Fluoxetine		1		1
Fluphenazine		1	3	2
flurazepam		1		
fluticasone-salmeterol		1		
Fluvoxamine	1	1		1
Furosemide	1	1		
gentamicin		1		
Haloperidol	1		1	1
Homatropine				2
Hydralazine	1	1		
Hydrocodone				1

Hydrocortisone	1	1		
Hydroxyzine	3	3	3	2
Hyoscyamine	3	3	3	2
Iloperidone	1			
Imipramine	3	3	3	2
Ipratropium				2
Isosorbide	1	1		
ketotifen ophthalmic		1		
Ketorolac				1
Levocetirizine	1			2
Levomepromazine				2
Lithium				1
Loperamide	1	1	2	1
Loratadine	1		2	1
lorazepam		1		
Loxapine	2	2		1
Meclizine	3	3	3	2
Meperidine	2	2		1
Methadone				1
Methocarbamol	3		1	1
Methotrimeprazine	2	2		
methylprednisolone		1		
Metoclopramide			1	
Metoprolol	1			
midazolam		1		
Mirtazapine			1	1
Molindone	2	2		1
Morphine	1	1		1
Nefazodone				1
Nefopam	2			
Nifedipine	1	1		
nizatidine		1		
Nortriptyline	3	3	2	2
Olanzapine	3	1	2	1
Orphenadrine	3	3		2
oxazepam		1		
Oxcarbazepine	2	2		1
Oxybutynin	3	3	3	2
Oxycodone		1		1
Paliperidone	1			
pancuronium		1		
Paroxetine	3	1	1	1
Perphenazine	3	1	3	
Phenelzine		1		1
Pimozide	2	2		1

piperacillin		1		
Pramipexole			1	
Prednisone	1	1		
prednisolone		1		
Prochlorperazine		1	2	1
Procyclidine		3		2
Promazine				1
Promethazine	3	3	3	2
Propantheline	3	3		2
Propiverine	3			
Propoxyphene				1
Protriptyline		3		2
Pseudoephedrine			2	
Pyrilamine		3		2
Quetiapine (fumarate)	3		1	1
Quinidine	1			
Ranitidine	1	2	1	1
Risperidone	1		1	1
Selegiline			1	
sertraline		1		
Solifenacin	3			
Scopolamine (Hyoscine)	3	3		2
Temazepam		1		1
Theophylline	1	1		1
Thioridazine	3	3	3	2
Thiothixene		1	3	2
Tizanidine			3	2
Tolterodine	3	3	2	2
Tramadol		1		1
Trazodone	1		1	1
triamcinolone		1		
Triamterene	1	1		
Triazolam		1		1
Trihexyphenidyl	3	3		2
Trifluoperazine	3	1	3	
Trimipramine	3	3		2
Trospium	3			
Tropatepine				2
valproic acid		1		
vancomycin		1		
Venlafaxine	1			
Warfarin	1	1		
Ziprasidone			1	
bipéridène	3	3	3	2
Tropatepine	3	3	3	2

XII. Bibliographie

- ADENIYI, Abiola A., OLA, Bolanle A., EDEH, Christopher E., OGUNBANJO, B. Ogunbiyi et ADEWUYA, Abiodun O., 2011. Dental status of patients with mental disorders in a Nigerian teaching hospital: a preliminary survey. In : *Special Care in Dentistry*. 1 juillet 2011. Vol. 31, n° 4, p. 134-137. DOI 10.1111/j.1754-4505.2011.00193.x.
- AGELINK, M. W., MAJEWSKI, T., WURTHMANN, C., LUKAS, K., ULLRICH, H., LINKA, T. et KLIESER, E., 2001. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. In : *Journal of Clinical Psychopharmacology*. février 2001. Vol. 21, n° 1, p. 8-13.
- ALI-MELKKILÄ, T., KANTO, J. et IISALO, E., 1993. Pharmacokinetics and related pharmacodynamics of anticholinergic drugs. In : *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1 octobre 1993. Vol. 37, n° 7, p. 633-642. DOI 10.1111/j.1399-6576.1993.tb03780.x.
- ALI-MELKKILÄ, T., KAILA, T., ANTILA, K., HALKOLA, L. et IISALO, E., 1991. Effects of glycopyrrolate and atropine on heart rate variability. In : *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1 juillet 1991. Vol. 35, n° 5, p. 436-441. DOI 10.1111/j.1399-6576.1991.tb03324.x.
- ALMEIDA-SANTOS, Marcos Antonio, BARRETO-FILHO, Jose Augusto, OLIVEIRA, Joselina Luzia Menezes, REIS, Francisco Prado, DA CUNHA OLIVEIRA, Cristiane Costa et SOUSA, Antonio Carlos Sobral, 2016. Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. In : *Archives of Gerontology and Geriatrics*. mars 2016. Vol. 63, p. 1-8. DOI 10.1016/j.archger.2015.11.011.
- AMERONGEN, AV Nieuw et VEERMAN, Eci, 2002. Saliva – the defender of the oral cavity. In : *Oral Diseases*. 1 janvier 2002. Vol. 8, n° 1, p. 12-22. DOI 10.1034/j.1601-0825.2002.1o816.x.
- ANCELIN, Marie L, ARTERO, Sylvaine, PORTET, Florence, DUPUY, Anne-Marie, TOUCHON, Jacques et RITCHIE, Karen, 2006. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. In : *BMJ : British Medical Journal*. 25 février 2006. Vol. 332, n° 7539, p. 455-459. DOI 10.1136/bmj.38740.439664.DE.
- BAR, K. J., LETZSCH, A., JOCHUM, T., WAGNER, G., GREINER, W. et SAUER, H., 2005. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. In : *Journal of Psychiatric Research*. septembre 2005. Vol. 39, n° 5, p. 519-527. DOI 10.1016/j.jpsychires.2004.12.007.
- BÄR, Karl-Jürgen, RACHOW, Tobias, SCHULZ, Steffen, BASSARAB, Katharina, HAUF, Stefanie, BERGER, Sandy, KOCH, Kathrin et VOSS, Andreas, 2012. The Phrenic Component of Acute Schizophrenia – A Name and Its Physiological Reality. In : ZHANG, Xiang Yang (éd.), *PLoS ONE*. 16 mars 2012. Vol. 7, n° 3, p. e33459. DOI 10.1371/journal.pone.0033459.
- BERNTSON, Gary G., CACIOPPO, John T. et QUIGLEY, Karen S., 1993. Respiratory sinus arrhythmia: Autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. In : *Psychophysiology*. 1 mars 1993. Vol. 30, n° 2, p. 183-196. DOI 10.1111/j.1469-8986.1993.tb01731.x.
- BHARUCHA, Adil E., RAVI, Karthik et ZINSMEISTER, Alan R., 2010. Comparison of selective M3 and nonselective muscarinic receptor antagonists on gastrointestinal transit and bowel habits in humans.

- In : *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. juillet 2010. Vol. 299, n° 1, p. G215-G219. DOI 10.1152/ajpgi.00072.2010.
- BIRKHOFFER, A., GEISSENDOERFER, J., ALGER, P., MUELLER, A., RENTROP, M., STRUBEL, T., LEUCHT, S., FÖRSTL, H., BÄR, K. -J. et SCHMIDT, G., 2013. The deceleration capacity – a new measure of heart rate variability evaluated in patients with schizophrenia and antipsychotic treatment. In : *European Psychiatry*. février 2013. Vol. 28, n° 2, p. 81-86. DOI 10.1016/j.eurpsy.2011.06.010.
- BOUSTANI, Malaz, CAMPBELL, Noll, MUNGER, Stephanie, MAIDMENT, Ian et FOX, Chris, 2008. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. In : *Aging Health*. 1 juin 2008. Vol. 4, n° 3, p. 311-320. DOI 10.2217/1745509X.4.3.311.
- BRIET, 2015. *Coefficient d'Imprégnation Anticholinergique : Mise au point d'un nouveau score et application en population psychiatrique* [en ligne]. S.l. : s.n. Disponible à l'adresse : http://www.reseau-pic.com/PDF/Jeanne_BRIET.pdf.
- CARNAHAN, Ryan M., LUND, Brian C., PERRY, Paul J., POLLOCK, Bruce G. et CULP, Kenneth R., 2006. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations With Serum Anticholinergic Activity. In : *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1 décembre 2006. Vol. 46, n° 12, p. 1481-1486. DOI 10.1177/0091270006292126.
- CASSIRAME, J., TORDI, N., MOUROT, L., RAKOBOWCHUK, M. et REGNARD, J., 2007. L'utilisation d'un nouveau système d'enregistrement de fréquence cardiaque battement à battement pour l'analyse traditionnelle de variabilité de fréquence cardiaque. In : *Science & Sports*. octobre 2007. Vol. 22, n° 5, p. 238-242. DOI 10.1016/j.scispo.2007.07.006.
- CAULFIELD, Malcolm P. et BIRDSALL, Nigel J. M., 1998. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors. In : *Pharmacological Reviews*. 1 juin 1998. Vol. 50, n° 2, p. 279-290.
- CHU, Kuan-Yu, YANG, Nan-Ping, CHOU, Pesus, CHIU, Hsien-Jane et CHI, Lin-Yang, 2012. Comparison of oral health between inpatients with schizophrenia and disabled people or the general population. In : *Journal of the Formosan Medical Association*. avril 2012. Vol. 111, n° 4, p. 214-219. DOI 10.1016/j.jfma.2011.02.005.
- CHUNG, Ming-Shun, YANG, Albert C., LIN, Yu-Chung, LIN, Chieh-Nan, CHANG, Fang-Rong, SHEN, Shu-hua, OUYANG, Wen-Chen, LOH, El-Wui et CHIU, Hsien-Jane, 2013. Association of altered cardiac autonomic function with psychopathology and metabolic profiles in schizophrenia. In : *Psychiatry Research*. 30 décembre 2013. Vol. 210, n° 3, p. 710-715. DOI 10.1016/j.psychres.2013.07.034.
- CHYUN, Deborah A, WACKERS, Frans Jth, INZUCCHI, Silvio E, JOSE, Powell, WEISS, Curtis, DAVEY, Janice A, HELLER, Gary V, ISKANDRIAN, Ami E et YOUNG, Lawrence H, 2015. Autonomic dysfunction independently predicts poor cardiovascular outcomes in asymptomatic individuals with type 2 diabetes in the DIAD study. In : *SAGE Open Medicine* [en ligne]. 24 février 2015. Vol. 3. [Consulté le 19 février 2016]. DOI 10.1177/2050312114568476. Disponible à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4679226/>.
- CLAMOR, Annika, LINCOLN, Tania M., THAYER, Julian F. et KOENIG, Julian, 2016. Resting vagal activity in schizophrenia: meta-analysis of heart rate variability as a potential endophenotype. In : *The British Journal of Psychiatry*. 1 janvier 2016. Vol. 208, n° 1, p. 9-16. DOI 10.1192/bjp.bp.114.160762.
- CONN, P. Jeffrey, JONES, Carrie K. et LINDSLEY, Craig W., 2009. Subtype-selective allosteric modulators of muscarinic receptors for the treatment of CNS disorders. In : *Trends in pharmacological sciences*. mars 2009. Vol. 30, n° 3, p. 148-155. DOI 10.1016/j.tips.2008.12.002.

CRUZ, Jacquia F. De La, KISBY, Cassandra, WU, Jennifer M. et GELLER, Elizabeth J., 2014. Impact of anticholinergic load on bladder function. In : *International Urogynecology Journal*. 22 octobre 2014. Vol. 26, n° 4, p. 545-549. DOI 10.1007/s00192-014-2548-x.

DE LEON, Jose et DIAZ, Francisco J., 2005. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. In : *Schizophrenia Research*. 15 juillet 2005. Vol. 76, n° 2-3, p. 135-157. DOI 10.1016/j.schres.2005.02.010.

DERVAUX, Alain et LAQUEILLE, Xavier, 2016. Tabagisme et comorbidités psychiatriques. In : *La Presse Médicale* [en ligne]. Mai 2016. [Consulté le 1 septembre 2016]. DOI 10.1016/j.lpm.2016.03.011. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498216300525>.

DESMARAIS, Julie Eve, BEAUCLAIR, Linda, ANNABLE, Lawrence, BÉLANGER, Marie-Claire, KOLIVAKIS, Theodore T. et MARGOLESE, Howard C., 2014. Effects of discontinuing anticholinergic treatment on movement disorders, cognition and psychopathology in patients with schizophrenia. In : *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. décembre 2014. Vol. 4, n° 6, p. 257-267. DOI 10.1177/2045125314553611.

DIESET, Ingrid, ANDREASSEN, Ole A. et HAUKEVIK, Unn K., 2016. Somatic Comorbidity in Schizophrenia: Some Possible Biological Mechanisms Across the Life Span. In : *Schizophrenia Bulletin*. 31 mars 2016. DOI 10.1093/schbul/sbw028.

DIMITROPOULOS, Gerasimos, TAHRANI, Abd A et STEVENS, Martin J, 2014. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. In : *World Journal of Diabetes*. 15 février 2014. Vol. 5, n° 1, p. 17-39. DOI 10.4239/wjd.v5.i1.17.

DINAS, Petros C., KOUTEDAKIS, Yiannis et FLOURIS, Andreas D., 2013. Effects of active and passive tobacco cigarette smoking on heart rate variability. In : *International Journal of Cardiology*. 20 février 2013. Vol. 163, n° 2, p. 109-115. DOI 10.1016/j.ijcard.2011.10.140.

DURÁN, Carlos E., AZERMAI, Majda et STICHELE, Robert H. Vander, 2013. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. In : *European Journal of Clinical Pharmacology*. 26 mars 2013. Vol. 69, n° 7, p. 1485-1496. DOI 10.1007/s00228-013-1499-3.

DYER, A. R., PERSKY, V., STAMLER, J., PAUL, O., SHEKELLE, R. B., BERKSON, D. M., LEPPER, M., SCHOENBERGER, J. A. et LINDBERG, H. A., 1980. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. In : *American Journal of Epidemiology*. décembre 1980. Vol. 112, n° 6, p. 736-749.

EGLÉN, R. M., CHOPPIN, A. et WATSON, N., 2001. Therapeutic opportunities from muscarinic receptor research. In : *Trends in Pharmacological Sciences*. août 2001. Vol. 22, n° 8, p. 409-414.

EMUL, Murat et KALELIOĞLU, Tevfik, 2015. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: current perspectives. In : *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 1 octobre 2015. Vol. 11, p. 2493-2503. DOI 10.2147/NDT.S50006.

EVERY-PALMER, Susanna, NOWITZ, Mike, STANLEY, James, GRANT, Eve, HUTHWAITE, Mark, DUNN, Helen et ELLIS, Pete M., 2016. Clozapine-treated Patients Have Marked Gastrointestinal Hypomotility, the Probable Basis of Life-threatening Gastrointestinal Complications: A Cross Sectional Study. In : *EBioMedicine*. mars 2016. Vol. 5, p. 125-134. DOI 10.1016/j.ebiom.2016.02.020.

FAURE WALKER, Nicholas, BRINCHMANN, Katherine et BATURA, Deepak, 2015. Linking the evidence between urinary retention and antipsychotic or antidepressant drugs: A systematic review. In : *Neurology and Urodynamics*. 1 août 2015. p. n/a-n/a. DOI 10.1002/nau.22851.

FAYEN, M., GOLDMAN, M. B., MOULTHROP, M. A. et LUCHINS, D. J., 1988. Differential memory function with dopaminergic versus anticholinergic treatment of drug-induced extrapyramidal symptoms. In : *The American Journal of Psychiatry*. avril 1988. Vol. 145, n° 4, p. 483-486. DOI 10.1176/ajp.145.4.483.

FLEISCHER, Jesper, CICHOSZ, Simon Lebech, JAKOBSEN, Poul Erik, YDERSTRAEDE, Knud, GULICHSEN, Elisabeth, NYGAARD, Hans, ELDRUP, Ebbe, LERVANG, Hans Henrik, TARNOW, Lise et EJSKJAER, Niels, 2015. The Degree of Autonomic Modulation Is Associated With the Severity of Microvascular Complications in Patients With Type 1 Diabetes. In : *Journal of Diabetes Science and Technology*. 14 janvier 2015. Vol. 9, n° 3, p. 681-686. DOI 10.1177/1932296814567226.

FOX, Kim, BOUSSER, Marie-Germaine, AMARENCO, Pierre, CHAMORRO, Angel, FISHER, Marc, FORD, Ian, HENNERICI, Michael G., MATTLE, Heinrich P. et ROTHWELL, Peter M., 2013. Heart rate is a prognostic risk factor for myocardial infarction: A post hoc analysis in the PERFORM (Prevention of cerebrovascular and cardiovascular Events of ischemic origin with teRutroban in patients with a history of ischemic stroke or transient ischemic attack) study population. In : *International Journal of Cardiology*. 9 octobre 2013. Vol. 168, n° 4, p. 3500-3505. DOI 10.1016/j.ijcard.2013.04.206.

FREEMAN, R., SAUL, J. P., ROBERTS, M. S., BERGER, R. D., BROADBRIDGE, C. et COHEN, R. J., 1991. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy. A comparison with standard tests of autonomic function. In : *Archives of Neurology*. février 1991. Vol. 48, n° 2, p. 185-190.

GUELFJ JD, LINGJAERDE O ET AL., 1996. L'échelle d'effets indésirables UKU. In : *L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie*. Pierre Fabre ed. S.l. : s.n. Tome 2.

HARTE, Christopher B. et MESTON, Cindy M., 2013. Effects of Smoking Cessation on Heart Rate Variability Among Long-Term Male Smokers. In : *International Journal of Behavioral Medicine*. 9 février 2013. Vol. 21, n° 2, p. 302-309. DOI 10.1007/s12529-013-9295-0.

HOU, Ping-Yi, HUNG, Galen Chin-Lun, JHONG, Jia-Rong, TSAI, Shang-Ying, CHEN, Chiao-Chicy et KUO, Chian-Jue, 2015. Risk factors for sudden cardiac death among patients with schizophrenia. In : *Schizophrenia Research*. octobre 2015. Vol. 168, n° 1-2, p. 395-401. DOI 10.1016/j.schres.2015.07.015.

HUANG, Mei, FELIX, Anna R., FLOOD, Dorothy G., BHUVANESWARAN, Chaya, HILT, Dana, KOENIG, Gerhard et MELTZER, Herbert Y., 2014. The novel $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist EVP-6124 enhances dopamine, acetylcholine, and glutamate efflux in rat cortex and nucleus accumbens. In : *Psychopharmacology*. 9 mai 2014. Vol. 231, n° 23, p. 4541-4551. DOI 10.1007/s00213-014-3596-0.

HUANG, Wei-Lieh, CHANG, Li-Ren, KUO, Terry B. J., LIN, Yu-Hsuan, CHEN, Ying-Zai et YANG, Cheryl C. H., 2013. Impact of antipsychotics and anticholinergics on autonomic modulation in patients with schizophrenia. In : *Journal of Clinical Psychopharmacology*. avril 2013. Vol. 33, n° 2, p. 170-177. DOI 10.1097/JCP.0b013e3182839052.

HUIKURI, Heikki V. et STEIN, Phyllis K., 2013. Heart Rate Variability in Risk Stratification of Cardiac Patients. In : *Progress in Cardiovascular Diseases*. septembre 2013. Vol. 56, n° 2, p. 153-159. DOI 10.1016/j.pcad.2013.07.003.

IFTENI, Petru, CORRELL, Christoph U., BURTEA, Victoria, KANE, John M. et MANU, Peter, 2014. Sudden unexpected death in schizophrenia: Autopsy findings in psychiatric inpatients. In : *Schizophrenia Research*. mai 2014. Vol. 155, n° 1-3, p. 72-76. DOI 10.1016/j.schres.2014.03.011.

JOUVEN, Xavier, EMPANA, Jean-Philippe, SCHWARTZ, Peter J., DESNOS, Michel, COURBON, Dominique et DUCIMETIÈRE, Pierre, 2005. Heart-Rate Profile during Exercise as a Predictor of Sudden Death. In : *New England Journal of Medicine*. 12 mai 2005. Vol. 352, n° 19, p. 1951-1958. DOI 10.1056/NEJMoa043012.

KARP, Gerald, 2010. *Biologie cellulaire et moléculaire: Concepts and experiments*. S.l. : De Boeck Supérieur. ISBN 978-2-8041-6011-1.

KAY, S. R., FISZBEIN, A. et OPLER, L. A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. In : *Schizophrenia Bulletin*. 1987. Vol. 13, n° 2, p. 261-276.

KEEFE, Richard SE, MELTZER, Herbert A, DGETLUCK, Nancy, GAWRYL, Maria, KOENIG, Gerhard, MOEBIUS, Hans J, LOMBARDO, Ilise et HILT, Dana C, 2015. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Encenicline, an $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist, as a Treatment for Cognitive Impairment in Schizophrenia. In : *Neuropsychopharmacology*. décembre 2015. Vol. 40, n° 13, p. 3053-3060. DOI 10.1038/npp.2015.176.

KILIT, Celal, PASALI KILIT, Turkan et ONRAT, Ersel, 2015. Autonomic modulation in hypertension without hypertrophy. In : *Acta Cardiologica*. décembre 2015. Vol. 70, n° 6, p. 721-727. DOI 10.2143/AC.70.6.3120186.

KOENIG, Julian et THAYER, Julian F., 2016. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. In : *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. mai 2016. Vol. 64, p. 288-310. DOI 10.1016/j.neubiorev.2016.03.007.

KOTECHA, D., NEW, G., FLATHER, M. D., ECCLESTON, D., PEPPER, J. et KRUM, H., 2012. Five-minute heart rate variability can predict obstructive angiographic coronary disease. In : *Heart*. 1 mars 2012. Vol. 98, n° 5, p. 395-401. DOI 10.1136/heartjnl-2011-300033.

KUPARI, Markku, VIROLAINEN, Juha, KOSKINEN, Pekka et TIKKANEN, Matti J., 1993. Short-term heart rate variability and factors modifying the risk of coronary artery disease in a population sample. In : *The American Journal of Cardiology*. 15 octobre 1993. Vol. 72, n° 12, p. 897-903. DOI 10.1016/0002-9149(93)91103-O.

LECHEVALIER, Bernard, EUSTACHE, Francis et VIADER, Fausto, 2008. *Traité de neuropsychologie clinique*. S.l. : De Boeck Supérieur. ISBN 978-2-8041-5678-7.

LEUNG, Joanne Y. T., BARR, Alasdair M., PROCYSHYN, Ric M., HONER, William G. et PANG, Catherine C. Y., 2012a. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: the role of the autonomic nervous system. In : *Pharmacology & Therapeutics*. août 2012. Vol. 135, n° 2, p. 113-122. DOI 10.1016/j.pharmthera.2012.04.003.

LEUNG, Joanne Y. T., BARR, Alasdair M., PROCYSHYN, Ric M., HONER, William G. et PANG, Catherine C. Y., 2012b. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: the role of the autonomic nervous system. In : *Pharmacology & Therapeutics*. août 2012. Vol. 135, n° 2, p. 113-122. DOI 10.1016/j.pharmthera.2012.04.003.

LI, Hsin-Ru, LU, Tse-Min, CHENG, Hao-Min, LU, Dai-Yin, CHIOU, Chuen-Wang, CHUANG, Shao-Yuan, YANG, Albert C., SUNG, Shih-Hsien, YU, Wen-Chung et CHEN, Chen-Huan, 2016. Additive Value of Heart Rate Variability in Predicting Obstructive Coronary Artery Disease Beyond Framingham Risk. In : *Circulation Journal*. 2016. Vol. 80, n° 2, p. 494-501. DOI 10.1253/circj.CJ-15-0588.

LIEBERMAN, Jeffrey A., STROUP, T. Scott, MCEVOY, Joseph P., SWARTZ, Marvin S., ROSENHECK, Robert A., PERKINS, Diana O., KEEFE, Richard S.E., DAVIS, Sonia M., DAVIS, Clarence E., LEBOWITZ, Barry D., SEVERE, Joanne et HSIAO, John K., 2005. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients

with Chronic Schizophrenia. In : *New England Journal of Medicine*. 22 septembre 2005. Vol. 353, n° 12, p. 1209-1223. DOI 10.1056/NEJMoa051688.

LISHNER, M., AKSELROD, S., MOR AVI, V., OZ, O., DIVON, M. et RAVID, M., 1987. Spectral analysis of heart rate fluctuations. A non-invasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. In : *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1 mai 1987. Vol. 19, n° 2, p. 119-125. DOI 10.1016/0165-1838(87)90005-1.

MÄKIKALLIO, Timo H, HØIBER, Søren, KØBER, Lars, TORP-PEDERSEN, Christian, PENG, Chung-Kang, GOLDBERGER, Ary L et HUIKURI, Heikki V, 1999. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. In : *The American Journal of Cardiology*. 15 mars 1999. Vol. 83, n° 6, p. 836-839. DOI 10.1016/S0002-9149(98)01076-5.

MÄKIKALLIO, Timo H., HUIKURI, Heikki V., HINTZE, Ulrik, VIDEBAEK, Jorgen, MITRANI, Raul D., CASTELLANOS, Agustin, MYERBURG, Robert J. et MØLLER, Mogens, 2001. Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. In : *American Journal of Cardiology*. 15 janvier 2001. Vol. 87, n° 2, p. 178-182. DOI 10.1016/S0002-9149(00)01312-6.

MALIK, Marek, 1996. Heart Rate Variability Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. In : *Circulation*. 1 mars 1996. Vol. 93, n° 5, p. 1043-1065. DOI 10.1161/01.CIR.93.5.1043.

MARSAC, Jean, 2013. Variabilité de la fréquence cardiaque: un marqueur de risque cardiométabolique en santé publique. In : *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. 2013. Vol. 197, n° 1, p. 175-186.

MARTINMÄKI, Kaisu, RUSKO, Heikki, KOOISTRA, Libbe, KETTUNEN, Joni et SAALASTI, Sami, 2006. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on hearts. In : *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 1 février 2006. Vol. 290, n° 2, p. H640-H647. DOI 10.1152/ajpheart.00054.2005.

MATHEWSON, Karen J., JETHA, Michelle K., GOLDBERG, Joel O. et SCHMIDT, Louis A., 2012. Autonomic regulation predicts performance on Wisconsin Card Sorting Test (WCST) in adults with schizophrenia. In : *Biological Psychology*. décembre 2012. Vol. 91, n° 3, p. 389-399. DOI 10.1016/j.biopsycho.2012.09.002.

MCEVOY, Joseph P. et FRETER, Susan, 1989. The dose-response relationship for memory impairment by anticholinergic drugs. In : *Comprehensive Psychiatry*. mars 1989. Vol. 30, n° 2, p. 135-138. DOI 10.1016/0010-440X(89)90065-5.

MEBARKI, S. et TRIVALLE, C., 2012. Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. In : *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. juin 2012. Vol. 12, n° 69, p. 131-138. DOI 10.1016/j.npg.2012.03.002.

MICHEL-CHÁVEZ, Anaclara, ESTAÑOL, Bruno, GIEN-LÓPEZ, José Antonio, ROBLES-CABRERA, Adriana, HUITRADO-DUARTE, María Elena, MORENO-MORALES, René et BECERRA-LUNA, Brayans, 2015. Heart Rate and Systolic Blood Pressure Variability on Recently Diagnosed Diabetics. In : *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. septembre 2015. Vol. 105, n° 3, p. 276-284. DOI 10.5935/abc.20150073.

MIKA P. TARVAINEN, JUHA-PEKKA NISKANEN, 2008. *Kubios HRV version 2.0 USER'S GUIDE*. octobre 2008. S.l. : Department of Physics University of Kuopio Kuopio, FINLAND.

- MINZENBERG, Michael J., POOLE, John H., BENTON, Cynthia et VINOGRADOV, Sophia, 2004. Association of Anticholinergic Load With Impairment of Complex Attention and Memory in Schizophrenia. In : *American Journal of Psychiatry*. 1 janvier 2004. Vol. 161, n° 1, p. 116-124. DOI 10.1176/appi.ajp.161.1.116.
- MITCHELSON, Frederick, 2012. Muscarinic receptor agonists and antagonists: effects on ocular function. In : *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2012. n° 208, p. 263-298. DOI 10.1007/978-3-642-23274-9_12.
- MONTAQUILA, Julian M., TRACHIK, Benjamin J. et BEDWELL, Jeffrey S., 2015a. Heart rate variability and vagal tone in schizophrenia: A review. In : *Journal of Psychiatric Research*. octobre 2015. Vol. 69, p. 57-66. DOI 10.1016/j.jpsychires.2015.07.025.
- MONTAQUILA, Julian M., TRACHIK, Benjamin J. et BEDWELL, Jeffrey S., 2015b. Heart rate variability and vagal tone in schizophrenia: A review. In : *Journal of Psychiatric Research*. octobre 2015. Vol. 69, p. 57-66. DOI 10.1016/j.jpsychires.2015.07.025.
- MORI, K., YAMASHITA, H., NAGAO, M., HORIGUCHI, J. et YAMAWAKI, S., 2002. Effects of Anticholinergic Drug Withdrawal on Memory, Regional Cerebral Blood Flow and Extrapyrimal Side Effects in Schizophrenic Patients. In : *Pharmacopsychiatry*. janvier 2002. Vol. 35, n° 1, p. 6-11. DOI 10.1055/s-2002-19831.
- MUJICA-PARODI, L.R., YERAGANI, Vikram et MALASPINA, Dolores, 2005a. Nonlinear Complexity and Spectral Analyses of Heart Rate Variability in Medicated and Unmedicated Patients with Schizophrenia. In : *Neuropsychobiology*. 2005. Vol. 51, n° 1, p. 10-15. DOI 10.1159/000082850.
- MUJICA-PARODI, L.R., YERAGANI, Vikram et MALASPINA, Dolores, 2005b. Nonlinear Complexity and Spectral Analyses of Heart Rate Variability in Medicated and Unmedicated Patients with Schizophrenia. In : *Neuropsychobiology*. 2005. Vol. 51, n° 1, p. 10-15. DOI 10.1159/000082850.
- MULSANT BH, POLLOCK BG, KIRSHNER M, SHEN C, DODGE H et GANGULI M, 2003. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: Relationship with cognitive performance. In : *Archives of General Psychiatry*. 1 février 2003. Vol. 60, n° 2, p. 198-203. DOI 10.1001/archpsyc.60.2.198.
- NIELSEN, Jimmi et MEYER, Jonathan M., 2012. Risk Factors for Ileus in Patients with Schizophrenia. In : *Schizophrenia Bulletin*. mai 2012. Vol. 38, n° 3, p. 592-598. DOI 10.1093/schbul/sbq137.
- NIELSEN, Jimmi, MUNK-JØRGENSEN, Povl, SKADHEDE, Søren et CORRELL, Christoph U., 2011. Determinants of poor dental care in patients with schizophrenia: a historical, prospective database study. In : *The Journal of Clinical Psychiatry*. février 2011. Vol. 72, n° 2, p. 140-143. DOI 10.4088/JCP.09m05318yel.
- NOLAN, J., BATIN, P. D., ANDREWS, R., LINDSAY, S. J., BROOKSBY, P., MULLEN, M., BAIG, W., FLAPAN, A. D., COWLEY, A., PRESCOTT, R. J., NEILSON, J. M. et FOX, K. A., 1998. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). In : *Circulation*. 13 octobre 1998. Vol. 98, n° 15, p. 1510-1516.
- NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORPORATION, 2013. *Clozaril (clozapine) Tablets*. New Jersey.
- OGINO, Shin, MIYAMOTO, Seiya, MIYAKE, Nobumi et YAMAGUCHI, Noboru, 2014. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: focusing on its effect on cognitive function. In : *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. janvier 2014. Vol. 68, n° 1, p. 37-49. DOI 10.1111/pcn.12088.

- OKADA, Takashi, TOICHI, Motomi et SAKIHAMA, Morimitsu, 2003. Influences of an anticholinergic antiparkinsonian drug, parkinsonism, and psychotic symptoms on cardiac autonomic function in schizophrenia. In : *Journal of Clinical Psychopharmacology*. octobre 2003. Vol. 23, n° 5, p. 441-447. DOI 10.1097/01.jcp.0000088901.24613.b8.
- OLSHANSKY, Brian et SULLIVAN, Renee M., 2013. Inappropriate Sinus Tachycardia. In : *Journal of the American College of Cardiology*. 26 février 2013. Vol. 61, n° 8, p. 793-801. DOI 10.1016/j.jacc.2012.07.074.
- OPSOMER, Reinier-Jacques et LEVAL, Jean de, 2011. *Incontinences urinaires de l'homme*. S.l. : Springer Science & Business Media. ISBN 978-2-287-99159-2.
- OZBILEN, Mehmet et ADAMS, Clive E., 2009. Systematic Overview of Cochrane Reviews for Anticholinergic Effects of Antipsychotic Drugs: In : *Journal of Clinical Psychopharmacology*. avril 2009. Vol. 29, n° 2, p. 141-146. DOI 10.1097/JCP.0b013e31819a91f1.
- ÖZEL, Erdem, TAŞTAN, Ahmet, ÖZTÜRK, Ali et ÖZCAN, Emin Evren, 2015. Relationship between Sympathetic Overactivity and Left Ventricular Hypertrophy in Resistant Hypertension. In : *Hellenic journal of cardiology: HJC = Hellēnikē kardiologikē epitheōrēsē*. décembre 2015. Vol. 56, n° 6, p. 501-506.
- PALMER, Susanna E., MCLEAN, Rachael M., ELLIS, Peter M. et HARRISON-WOOLRYCH, Mira, 2008. Life-Threatening Clozapine-Induced Gastrointestinal Hypomotility: An Analysis of 102 Cases. In : *The Journal of Clinical Psychiatry*. 11 mai 2008. Vol. 69, n° 5, p. 759-768.
- PARLOW, 2015. The Duration of Impairment of Autonomic Control After Antich... : Anesthesia & Analgesia. In : *LWW* [en ligne]. juillet 2015. [Consulté le 17 juillet 2015]. Disponible à l'adresse : http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/1997/01000/The_Duration_of_Impairment_of_Autonomic_Control.28.aspx.
- PATRICK, Graham L., 2002. *Chimie pharmaceutique*. S.l. : De Boeck Supérieur. ISBN 978-2-7445-0154-8.
- PHARMACORAMA, 2016. Pharmacorama - Médicaments et acétylcholine. In : [en ligne]. août 2016. [Consulté le 7 août 2016]. Disponible à l'adresse : <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/medicaments-et-acetylcholine.php>.
- POLCWIARTEK, Christoffer, KRAGHOLM, Kristian, SCHJERNING, Ole, GRAFF, Claus et NIELSEN, Jimmi, 2016. Cardiovascular safety of antipsychotics: a clinical overview. In : *Expert Opinion on Drug Safety*. 3 mai 2016. Vol. 15, n° 5, p. 679-688. DOI 10.1517/14740338.2016.1161021.
- RADAELLI, A., BERNARDI, L., VALLE, F., LEUZZI, S., SALVUCCI, F., PEDROTTI, L., MARCHESI, E., FINARDI, G. et SLEIGHT, P., 1994. Cardiovascular autonomic modulation in essential hypertension. Effect of tilting. In : *Hypertension*. novembre 1994. Vol. 24, n° 5, p. 556-563.
- ROSSI, Renata Claudino, VANDERLEI, Luiz Carlos Marques, GONÇALVES, Ana Clara Campagnolo Real, VANDERLEI, Franciele Marques, BERNARDO, Aline Fernanda Barbosa, YAMADA, Karina Mayumi Higashibara, DA SILVA, Natália Turri et DE ABREU, Luiz Carlos, 2015. Impact of obesity on autonomic modulation, heart rate and blood pressure in obese young people. In : *Autonomic Neuroscience*. décembre 2015. Vol. 193, p. 138-141. DOI 10.1016/j.autneu.2015.07.424.
- RUDOLPH JL, SALOW MJ, ANGELINI MC et MCGLINCHEY RE, 2008. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. In : *Archives of Internal Medicine*. 10 mars 2008. Vol. 168, n° 5, p. 508-513. DOI 10.1001/archinternmed.2007.106.

SCHEININ, Harry, HELMINEN, Antti, HUHTALA, Sakke, GRONROOS, Paula, BOSCH, Job A., KUUSELA, Tom, KANTO, Jussi et KAILA, Timo, 1999. Spectral Analysis of Heart Rate Variability as a Quantitative Measure of Parasympatholytic Effect-Integrated Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Three Anticholinergic Drugs. In : *Therapeutic Drug Monitoring*. avril 1999. Vol. 21, n° 2, p. 141-151. 00007691-199904000-00001

SCHUSTER, Alexander K., FISCHER, Joachim E., THAYER, Julian F., MAUSS, Daniel et JARCZOK, Marc N., 2016. Decreased heart rate variability correlates to increased cardiovascular risk. In : *International Journal of Cardiology*. 15 janvier 2016. Vol. 203, p. 728-730. DOI 10.1016/j.ijcard.2015.11.027.

SERVANT, D., LOGIER, R., MOUSTER, Y. et GOUDEMANT, M., 2009. La variabilité de la fréquence cardiaque. Intérêts en psychiatrie. In : *L'Encéphale*. octobre 2009. Vol. 35, n° 5, p. 423-428. DOI 10.1016/j.encep.2008.06.016.

SHAPER, A G, WANNAMETHEE, G, MACFARLANE, P W et WALKER, M, 1993. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. In : *British Heart Journal*. juillet 1993. Vol. 70, n° 1, p. 49-55.

SHERWOOD, Lauralee, 2006. *Physiologie humaine: A Human Perspective*. S.l. : De Boeck Supérieur. ISBN 978-2-8041-4913-0.

SILVER, H. et GERAISY, N., 1995. Effects of biperiden and amantadine on memory in medicated chronic schizophrenic patients. A Double-blind cross-over study. In : *The British Journal of Psychiatry*. 1 février 1995. Vol. 166, n° 2, p. 241-243. DOI 10.1192/bjp.166.2.241.

SOUZA NETO, E. P, NEIDECKER, J et LEHOT, J. J, 2003. Comprendre la variabilité de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. In : *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. mai 2003. Vol. 22, n° 5, p. 425-452. DOI 10.1016/S0750-7658(03)00134-5.

STEPHEN M. STAHL, 2015. *psychopharmacologie essentielle*. Espagne : Lavoisier.

STHDA, 2016. Test de Student : Est-il toujours correct de comparer des moyennes? - Documentation - Wiki - STHDA. In : [en ligne]. aout 2016. [Consulté le 27 août 2016]. Disponible à l'adresse : <http://www.sthda.com/french/wiki/test-de-student-est-il-toujours-correct-de-comparer-des-moyennes>.

STRAUSS, Milton E., REYNOLDS, Karen S., JAYARAM, Geetha et TUNE, Larry E., 1990. Effects of anticholinergic medication on memory in schizophrenia. In : *Schizophrenia Research*. mars 1990. Vol. 3, n° 2, p. 127-129. DOI 10.1016/0920-9964(90)90045-9.

TANI, Hideaki, UCHIDA, Hiroyuki, SUZUKI, Takefumi, SHIBUYA, Yumi, SHIMANUKI, Hiroshi, WATANABE, Koichiro, DEN, Ryosuke, NISHIMOTO, Masahiko, HIRANO, Jinichi, TAKEUCHI, Hiroyoshi, NIO, Shintaro, NAKAJIMA, Shinichiro, KITAHATA, Ryosuke, TSUBOI, Takashi, TSUNODA, Kenichi, KIKUCHI, Toshiaki et MIMURA, Masaru, 2012. Dental conditions in inpatients with schizophrenia: A large-scale multi-site survey. In : *BMC Oral Health*. 2012. Vol. 12, p. 32. DOI 10.1186/1472-6831-12-32.

TARVAINEN, Mika P., NISKANEN, Juha-Pekka, LIPPONEN, Jukka A., RANTA-AHO, Perttu O. et KARJALAINEN, Pasi A., 2014. Kubios HRV – Heart rate variability analysis software. In : *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. janvier 2014. Vol. 113, n° 1, p. 210-220. DOI 10.1016/j.cmpb.2013.07.024.

TSUBOI, H, MATSUMOTO, I, WAKAMATSU, E, NAKAMURA, Y, IIZUKA, M, HAYASHI, T, GOTO, D, ITO, S et SUMIDA, T, 2010. New epitopes and function of anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor

antibodies in patients with Sjögren's syndrome. In : *Clinical and Experimental Immunology*. octobre 2010. Vol. 162, n° 1, p. 53-61. DOI 10.1111/j.1365-2249.2010.04188.x.

TSUJI, Hisako, LARSON, Martin G., VENDITTI, Ferdinand J., MANDERS, Emily S., EVANS, Jane C., FELDMAN, Charles L. et LEVY, Daniel, 1996. Impact of Reduced Heart Rate Variability on Risk for Cardiac Events The Framingham Heart Study. In : *Circulation*. 1 décembre 1996. Vol. 94, n° 11, p. 2850-2855. DOI 10.1161/01.CIR.94.11.2850.

UMETANI, K., SINGER, D. H., MCCRATY, R. et ATKINSON, M., 1998. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. In : *Journal of the American College of Cardiology*. 1 mars 1998. Vol. 31, n° 3, p. 593-601.

VALKONEN-KORHONEN, Minna, TARVAINEN, Mika P., RANTA-AHO, Perttu, KARJALAINEN, Pasi A., PARTANEN, Juhani, KARHU, Jari et LEHTONEN, Johannes, 2003. Heart rate variability in acute psychosis. In : *Psychophysiology*. 1 septembre 2003. Vol. 40, n° 5, p. 716-726. DOI 10.1111/1469-8986.00072.

VANCAMPFORT, Davy, CORRELL, Christoph U., GALLING, Britta, PROBST, Michel, DE HERT, Marc, WARD, Philip B., ROSENBAUM, Simon, GAUGHRAN, Fiona, LALLY, John et STUBBS, Brendon, 2016. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. In : *World Psychiatry*. juin 2016. Vol. 15, n° 2, p. 166-174. DOI 10.1002/wps.20309.

WHEELER, T. et WATKINS, P. J., 1973. Cardiac denervation in diabetes. In : *British Medical Journal*. 8 décembre 1973. Vol. 4, n° 5892, p. 584-586.

WU, J.-S., LU, F. H., YANG, Y.-C., LIN, T.-S., HUANG, Y.-H., WU, C.-H., CHEN, J.-J. et CHANG, C.-J., 2008. Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in overweight but not underweight subjects. In : *International Journal of Obesity*. 29 janvier 2008. Vol. 32, n° 5, p. 788-794. DOI 10.1038/sj.ijo.0803791.

XUAN, Yong-Li, WANG, Ye, XUE, Mei, HU, He-Sheng, CHENG, Wen-Juan, LI, Xin-Ran, YIN, Jie, YANG, Na et YAN, Su-Hua, 2015. In rats the duration of diabetes influences its impact on cardiac autonomic innervations and electrophysiology. In : *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*. mai 2015. Vol. 189, p. 31-36. DOI 10.1016/j.autneu.2015.01.003.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

Lebsir Saïd

88 pages – 12 tableaux – 14 figures – 1 schéma.

Résumé :

Les traitements à fort potentiel anti-cholinergique sont fréquemment prescrits en psychiatrie. Parmi les effets secondaires de ces traitements, la diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) et la tachycardie constituent des facteurs de risque de morbi-mortalité cardiaque. Notre travail a pour but principal d'objectiver l'association de la diminution de la variation de la fréquence cardiaque à l'augmentation des effets indésirables muscariniques chez des patients schizophrènes sous traitements à haut potentiel anti-cholinergique.

Méthodologie : Nous avons comparé les effets secondaires anti-cholinergiques et la VFC chez 26 patients schizophrènes répartis en deux groupes selon le potentiel anti-cholinergique (haut et bas) de leurs traitements. Nous avons utilisé l'échelle des effets secondaires UKU, l'échelle ARS (anticholinergic risk scale), l'enregistrement et l'analyse de la VFC sur une durée de 5 minutes.

Résultats : Il existe une diminution statistiquement significative, dans le groupe à haut potentiel anti-cholinergique par rapport au groupe à faible potentiel de la VFC totale ainsi que dans ses basses et hautes fréquences. Cette diminution est associée à une augmentation du score UKU des effets secondaires anti-cholinergiques, de la fréquence cardiaque et du nombre de traitements utilisés contre certains effets secondaires (sécheresse buccale et constipation).

Conclusion : les traitements à haut potentiel anti-cholinergique sont responsables d'une diminution des différents paramètres de la VFC et d'une augmentation de la fréquence cardiaque corrélée à une augmentation des effets secondaires muscariniques chez les patients schizophrènes. La passation d'échelles de potentiel anti-cholinergique contribuerait à l'estimation du risque cardio-vasculaire iatrogène dans cette population.

Mots clés : Effets anti-cholinergiques, Variabilité de fréquence cardiaque, UKU, ARS, ADS.

Jury :

Président du Jury : Professeur Vincent CAMUS
Directeur de thèse : Docteur Fayçal GOUMEIDANE
Membres du Jury : Professeur Wissam EL HAGE
Professeur Bénédicte GOHIER