



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

2012

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Ferdinand NZIE NZIE

Le 31 octobre 2012

SYNDROME METABOLIQUE ET TRAITEMENT
ANTIPSYCHOTIQUE de SECONDE GENERATION :

Analyse de 50 dossiers de patients hospitalisés au CH de JURY-lès-METZ,
aux vues des recommandations de la HAS.

Membres du Jury :

Monsieur Jean-Pierre KAHN
Monsieur Bernard NAMOUR
Monsieur Olivier ZIEGLER
Madame Sandrine ROUCHICHE

Professeur
Professeur
Professeur
Docteur en médecine

Président
Juge
Juge
Directrice de thèse.

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

2012

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Ferdinand NZIE NZIE

Le 31 octobre 2012

SYNDROME METABOLIQUE ET TRAITEMENT
ANTIPSYCHOTIQUE de SECONDE GENERATION :

Analyse de 50 dossiers de patients hospitalisés au CH de JURY-lès-METZ,
aux vues des recommandations de la HAS.

Membres du Jury :

Monsieur Jean-Pierre KAHN
Monsieur Bernard NAMOUR
Monsieur Olivier ZIEGLER
Madame Sandrine ROUCHICHE

Professeur
Professeur
Professeur
Docteur en médecine

Président
Juge
Juge
Directrice de thèse.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances »* : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen *Mission « Recherche »* : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Asseseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NEMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Asseseurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET -
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre
DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard
DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES -
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-
VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert
PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSODIER

Professeur Marc BRAUN

- 2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*
 Professeur Bernard FOLIGUET
- 3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
 Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD
- 43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
- 1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
 Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
- 2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
 Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT
 Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
 Professeur René ANXIONNAT
- 44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
- 1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
 Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
- 2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*
 Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT
- 3^{ème} sous-section : *(Biologie Cellulaire)*
 Professeur Ali DALLLOUL
- 4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*
 Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT – Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT
- 45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
- 1^{ère} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*
 Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER
- 3^{ème} sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*
 Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD
- 46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
- 1^{ère} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*
 Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
 Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
- 2^{ème} sous-section : *(Médecine et santé au travail)*
 Professeur Christophe PARIS
- 3^{ème} sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*
 Professeur Henry COUDANE
- 4^{ème} sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*
 Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON
- 47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
- 1^{ère} sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
 Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER
- 2^{ème} sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
 Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
 Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL
- 3^{ème} sous-section : *(Immunologie)*
 Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE
- 4^{ème} sous-section : *(Génétique)*
 Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP
- 48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
- 1^{ère} sous-section : *(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)*
 Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
 Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER
- 2^{ème} sous-section : *(Réanimation ; médecine d'urgence)*
 Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
 Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
- 3^{ème} sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
 Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
- 4^{ème} sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*
 Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOVIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Médecine Générale

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Madame Marie MACHOUART

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOVIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Médecine Générale

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Madame Marie MACHOUART

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON
Docteur Pascal BOUCHE

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE
Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Ralf Gräsbeck (1990)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô
Chi Minh-Villa (VIËTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUJIAN (CHINE)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1990)
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)*

Professeur Mildred T. STAHILMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

REMERCIEMENTS

A notre Président de JURY

Monsieur le Professeur Jean-Pierre KAHN

Professeur de psychiatrie d'adultes

C'est avec honneur que nous vous comptons parmi les membres de notre jury.

Vous trouverez ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Bernard NAMOUR
Professeur de biochimie et biologie moléculaire

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger notre travail
Nous vous en sommes extrêmement reconnaissant

A notre Maître et Juge

Monsieur Olivier ZIEGLER

Professeur dg'nutrition

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Soyez assuré de notre sincère reconnaissance.

A notre directrice de thèse et membre du jury,

Madame le Docteur Sandrine ROUCHICHE

Pour ta « patience », disponibilité, ton aide à la confection de ce travail, remerciements sincères.

A Emile,

Sans toi, ce projet ne pouvait jamais naître, encore moins se réaliser, reçois donc la reconnaissance et l'affection indéfinies que tu mérites.

A Hortense,

Merci pour l'amour que tu portes à mon frère et le bonheur que tu lui donnes.

A Aurélien et Bastien, mes neveux adorés

A maman,

Toi qui as tout supporté, toi qui nous as légué une immense richesse, celle du bonheur simple et de la courtoisie, reçois mon affection

A papa,

Tu aurais aimé être là avec nous, mais depuis ton départ, nous ne t'avons pas oublié.

A Valentin,

Un souvenir désagréable, inoubliable

A Claire,

Partie trop tôt

A Thomas,

Que je n'ai pas pu garder en mémoire

A Auguste, Michel, Cosmas, Angeline, Thiarra et leurs enfants.... Affection.

A Egon, mon fils présent à chaque instant dans ma vie.

A Chloé dont le sourire égaie ma vie et surtout son attention envers son père.

A Michelle et ses enfants, affection.

A Nicaise et ses enfants, grosses bises.

A Josyane, pour son indéfectible dévouement, sa patience toujours « souriante ».

Au Docteur Geoffroy, pour son aide intellectuelle, morale, matérielle.... Remerciements.

A Betty, Thierry, Sophie... pour l'ambiance amicale qui nous baigna durant tout ce temps

A Dominique,

Pour son soutien et son amitié, merci.

A Stéphanie,

Pour tes incitations, ta disponibilité pour répondre à mes questions, tes encouragements, je te remercie sincèrement.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

**SYNDROME METABOLIQUE ET TRAITEMENT
ANTIPSYCHOTIQUE DE SECONDE GENERATION**

**Analyse de 50 dossiers de patients hospitalisés au CH de JURY LES METZ,
aux vues des recommandations de la HAS (2010)**

OBSERVATIONS MEDICALES
Table des matières

INTRODUCTION	16
---------------------	-----------

PREMIERE PARTIE

<u>A – Généralités – Définitions – Rappels – Revue de la littérature</u>	19
A – 1 – LE SYNDROME METABOLIQUE	19
A – 1 – 1 – Définitions	19
A - 1 – 2 – Epidémiologie	19
a) la prévalence	25
b) Les causes du syndrome métabolique	26
A – 1 – 3 – La prise en charge du syndrome métabolique	26
A – 2 – LES MALADIES MENTALES SEVERES	28
A – 2 – 1 – Rappels sur les troubles bipolaires et la schizophrénie	29
A - 2 – 2 – La mortalité des maladies mentales sévères	29
A – 2 – 3 – Les comorbidités	30
a) Le surpoids et l'obésité	31
b) Les dyslipidémies	33
c) Le diabète de type 2	33
d) l'hypertension artérielle	34
e) Le syndrome métabolique	35
f) Les conduites addictives	36
A- 2 – 4 – Les psychotropes et le gain de poids	37
a) les antidépresseurs	37
b) Les thymorégulateurs	37
c) Les antipsychotiques	38
c-1) Les antipsychotiques de 1ère génération	39
c-2) Les antipsychotiques de 2ème génération	39
c-3) Liste des antipsychotiques de 1ère et 2ème génération	39
utilisés en France : AFSSAPS (2010)	39

A – 3 – SYNDROME METABOLIQUE ET ANTIPSYCHOTIQUES (REVUE DE LA LITTERATURE) ET RECOMMANDATIONS	39
A- 3 – 1 – Syndrome métabolique et antipsychotiques (Revue de la littérature)	39
a) Gain de poids	39
b) Les perturbations métaboliques	46
A- 3 – 2 – Les recommandations	48

2^{ème} PARTIE

<u>B - L'ETUDE</u>	55
B – 1 – Contexte de l'étude	55
B – 2 – Description du Centre Hospitalier de JURY	56
B – 3 - Méthodologie	57
B – 3 -1 – La population de l'étude	57
B – 3 – 2 – Les critères d'inclusion	57
B - 3 - 3 - Méthodes et limites	57
B – 4 – Paramètres recueillis	58
B – 5 – Analyse des résultats	59
a) La répartition par sexe	59
b) La moyenne d'âge	60
c) Les modalités d'hospitalisation	62
d) La durée de séjour	62
e) Le nombre de séjours	62
f) Le statut marital	63
g) Les ressources	63
h) Les comorbidités et les conduites addictives	63
i) Les traitements	63
j) Diagnostic psychiatrique	65
k) Bilan du syndrome métabolique	67
l) Calcul de l'IMC	68

<u>C - DISCUSSION</u>	71
C – 1 – Les facteurs prédictifs du gain de poids induit par des antipsychotiques	71
C – 1 – 1 - L'âge	71
C – 1 – 2 – Le sexe	72
C – 1 – 3 – La nécessité d'un traitement adapté à la phase aiguë (traitement d'attaque)	72
C – 1 – 4 – La durée d'exposition au traitement antipsychotique	72
C – 1 – 5 – La fréquence de réhospitalisation	73
C – 1 – 6 – Les antipsychotiques de 2ème génération	74
C – 1 – 7 – La polythérapie	75
C – 1 – 8 – Le dosage et la réponse au traitement	76
C – 1 – 9 – Les conduites addictives	76
C – 1 – 10 – Le diagnostic psychiatrique	77
C – 1 – 11 – Les facteurs génétiques	78
C – 2 – L'évaluation -réévaluation	78
C – 2 – 1 - L'évaluation	78
C – 2 – 2 – La réévaluation du calcul de l'IMC	79
C – 2 – 3 – Les autres critères du syndrome métabolique	80
a) le tour de taille	80
b) l'hypertension artérielle	80
c) l'hyperglycémie	81
d) Les dyslipidémies	83
C – 3 – Prise en charge somatique et aspects sociaux	83
C – 3 – 1 – Prise en charge somatique	83
C – 3 – 2 – Aspects sociaux	85
CONCLUSION	86
ANNEXES	87
BIBLIOGRAPHIE	106

INTRODUCTION

Les patients atteints de maladies mentales sévères (schizophrénie et trouble bipolaire) ont une durée de vie réduite de 20 à 30 ans et un risque de 1,2 à 4,9 fois plus élevé de décéder d'une maladie somatique (1) par rapport à la population générale.

Les affections cardiovasculaires sont les plus fréquentes parmi les causes de cette surmortalité, elles s'expliquent par de nombreux facteurs parmi lesquels le traitement antipsychotique.

Le gain de poids induit par les antipsychotiques a été reconnu comme effet indésirable dans la deuxième moitié du siècle dernier avec l'introduction de la chlorpromazine et d'autres antipsychotiques conventionnels. Cependant, l'attention a surtout été portée sur les effets extrapyramidaux de ces médicaments ce qui a limité l'impact de la prise de poids sur la santé physique et psychologique des patients. Les antipsychotiques « atypiques » sont peu ou pas pourvus des effets extrapyramidaux mais certains sont incriminés dans la prise de poids. Depuis une quinzaine d'années, la prise de conscience du gain de poids, du fait des antipsychotiques n'est pas liée seulement à la diminution ou à l'absence des effets extrapyramidaux, mais aussi de l'importance des conséquences de l'épidémie d'obésité sur la population générale.(2).

Aux Etats-Unis, la récente diminution de la mortalité résultant des maladies cardiovasculaires est liée à la diminution des facteurs de risque modifiables dans la population générale. Il est néanmoins apparu que cette amélioration ne concernait pas les patients atteints de maladies mentales sévères en dépit des recommandations préconisées pour la prise en charge somatique de ces patients.(1).

Dans la même optique, il a paru important d'évaluer la pratique des recommandations (AFSSAPS-HAS) concernant le suivi cardiométabolique par une étude de patients atteints de maladies mentales sévères, hospitalisés au Centre Hospitalier de JURY en 2010 et pour lesquels un traitement par antipsychotique de 2ème génération a été instauré.

A cet effet, dans la première partie de ce travail, seront abordés le syndrome métabolique (définition, épidémiologie et prise en charge), un rappel des aspects des maladies mentales sévères (schizophrénie et trouble bipolaire), des généralités sur les psychotropes, une revue de la littérature concernant le syndrome métabolique induit par les antipsychotiques et les recommandations. La deuxième partie concernera la présentation de l'étude et procédera à l'exposé des résultats. La dernière et troisième partie sera consacrée à la discussion en rapport avec les résultats obtenus, comparés aux données de la littérature internationale ; elle mettra au jour les limites et insuffisances de ce travail et enfin, insistera sur les voies à explorer pour l'amélioration de cette prise en charge.

1ère PARTIE

A - Généralités - Définitions - Rappels - Revue de la littérature

A – 1 LE SYNDROME METABOLIQUE

A – 1 – 1 - Définitions

Ce concept a été évoqué pour la première fois en 1923 par un médecin suédois, KYLIN qui a décrit la coexistence de l'hypertension, du diabète et de l'hyperuricémie ; il a proposé qu'un mécanisme commun soit responsable du développement de ces trois affections. VAGUE a quant à lui été le premier à lier l'adiposité tronculaire (obésité androïde) avec le développement du diabète, de l'hypertension, de la goutte et de l'athérosclérose.(3). En 1988, REAVEN a, sous l'appellation de syndrome X, désigné ce groupe de troubles métaboliques dont le facteur étiologique commun serait l'insulino-résistance. Le syndrome métabolique expose aux complications cardiovasculaires et du diabète.

Afin de décider des stratégies de prévention, plusieurs groupes d'experts ont proposé des critères de diagnostic à l'origine des diverses définitions du syndrome métabolique. C'est une définition évolutive, on distingue par ordre chronologique :

- la définition de l'OMS en 1999
- la définition de l'EGIR (Groupe Européen d'Etude de la résistance à l'Insuline)
- la définition de la NCEP/ATPIII en 2001 (National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III)
- la définition de l'ACE (American Academy of Clinical Endocrinologist)

La définition de l'OMS 1998-1999 associe les critères suivants :

– un critère nécessaire qui peut être une glycémie à jeun élevée ($\geq 1,10$ g/l), un diabète de type 2, une sensibilité réduite à l'insuline, à ce critère doivent s'en ajouter deux autres pouvant être :

- un rapport taille/hanche > 90 pour les hommes, $> 0,85$ pour les femmes ou un $IMC > 30$ kg/m²
- les triglycérides $> 1,5$ g/l et/ou C-HDL $< 0,35$ g/l pour les hommes, $< 0,39$ g/l pour les femmes
- une TA $> 140/90$ mmHg ou un traitement antihypertenseur.
- Une microalbuminurie

La définition de l'EGIR (1990) exige une insuline plasmatique >75e percentile et à laquelle doivent s'ajouter deux des critères suivants :

- un tour de taille > 94 cm chez les hommes, \geq 85 cm chez les femmes
- les triglycérides > 1,5g/l et/ou C-HDL <0,39 g/l
- une tension artérielle > 140/90mmHg ou traitement antihypertenseur
- une glycémie à jeun > 1,10 g/l

La définition de la NCEP/ATP I 2001 fait appel à trois des cinq critères suivants :

- un tour de taille > 102 cm chez les hommes, > 88 cm chez les femmes
- les triglycérides \geq 1,50 g/l, C-HDL < 0,4 g/l chez les hommes, < 0,5 g/l chez les femmes
- une pression artérielle >130/85 mmHg
- une glycémie à jeun > 1,10 g/l ou diabète.

La définition de l'AACE en 2003 privilégie un critère de glycémie à jeun \geq 1,10 g/l auquel doit s'ajouter l'un quelconque des critères suivants :

- un IMC > 25 kg/m²
- les triglycérides > 1,5 g/l, C-HDL < 0,4 g/l chez les hommes, < 0,5 g/l chez les femmes
- une pression artérielle >130/85 mmHg
- autres caractéristiques de l'insulino résistance.

Ces quatre premières définitions permettent de mettre en exergue quelques différences même si les critères sont globalement identiques.

Les définitions de l'OMS, de l'EGIR et de l'AACE exigent la présence d'une caractéristique de l'insulino-résistance. Elles mettent en avant les complications diabétiques et leur maniabilité n'est pas aisée. Elles servent dans la recherche.

La définition de la NCEP/ATP III ne privilégie aucun critère, elle est plus orientée vers la recherche de complications cardiovasculaires, elle est plus pratique et la plupart des études ont été menées en utilisant cette définition.

De nombreuses autres différences concernent les valeurs seuils du tour de taille, de l'IMC, de la pression artérielle etc...

Devant la nécessité de définir des critères diagnostiques uniques, utilisables dans n'importe quel pays et permettant un repérage rapide des personnes à risque, la fédération internationale du diabète a réuni un groupe d'experts chargé de décider d'une définition unique du syndrome métabolique. (4).

La définition de l'IDF (2005)

Elle exige un tour de taille ≥ 94 cm pour les hommes de race eurasiennne et ≥ 80 cm pour les femmes (avec des valeurs spécifiques pour chaque groupe ethnique ou seuils ethnocentrés) A ce critère doivent s'ajouter deux des quatre paramètres suivants :

- les triglycérides $\geq 1,5$ g/l , HDL cholestérol $< 0,4$ g/l chez les hommes, $< 0,5$ g/l chez les femmes ou traitement spécifique en cours
- une pression artérielle $\geq 130/805$ mmHg ou traitement antihypertenseur
- une glycémie à jeun $\geq 1,0$ g/l ou traitement antidiabétique en cours.

Dimension du tour de taille en fonction des spécificités ethniques :

Groupe ethnique	Tour de taille	
	Hommes	Femmes
Européens	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Asiatiques du Sud	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Chinois	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japonais	≥ 85 cm	≥ 90 cm

Cette définition de l'IDF qui se voulait consensuelle a fait l'objet de critiques en particulier de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD). Elles jugeaient les critères de définition ambigus, les valeurs seuils mal définies (6), par ailleurs, avec des valeurs seuils du tour de taille plus basses que celles de la NCEP/ATP III, elle augmente la prévalence du syndrome métabolique dans le monde.

La proposition originale du groupe de la « Québec Cardiovascular Study » après avoir mis en évidence l'hyperinsulinémie en tant que facteur de risque indépendant cette équipe a insisté sur une triade dite athérogénique (5 et 6). Cette triade comporte l'association d'une élévation de l'insulinémie à jeun, d'une augmentation de l'apolipoprotéine B (apo B) et d'une diminution de la taille des particules LDL, anomalies fréquemment rencontrées chez les sujets masculins avec obésité viscérale.

Le dosage de l'hyperinsulinémie n'étant pas facile à réaliser en cabinet, l'équipe de Deprés a introduit une notion de tour de taille hypertriglycéridémiant pour dépister l'obésité viscérale. Cette dernière se différencie de l'obésité sous cutanée qui est associée à une triglycéridémie normale. Il s'agit d'un outil de dépistage clinique utilisable en cabinet par le médecin généraliste. (7).

La définition de l'IDF/AHA/NHLBI, International Diabetes Association American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute.

Elle est née de la volonté de fournir une définition unique utilisable partout dans le monde. La fédération internationale du diabète est parvenue à un compromis avec l'AHA/NHLBI pour retenir trois des cinq critères suivant :

seuils ethno-centrés reprenant les seuils IDF 2005 pour les non européens et laissant le choix entre seuils IDF et seuils NCEP/ATP III pour ceux d'origine européenne.

Triglycérides $\geq 1,5$ g/l ou traitement

C-HDL bas $< 0,40$ g/l pour les hommes

$< 0,50$ g/l pour les femmes

pression artérielle > 130 mmHg et/ou > 85 mmHg

glycémie à jeun $> 1,0$ g/l ou traitement (9)

Seuils actuellement recommandés de tour de taille pour l'obésité abdominale et par organisation :

POPULATION	ORGANISATION de référence	HOMMES	FEMMES
Europoïdes	FID	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Caucasien	OMS	≥ 94 cm risque élevé ≥ 102 cm risque très élevé	≥ 80 cm risque élevé ≥ 88 cm risque très élevé
Etats Unis	AHA/NHLBI ATP III	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Canada	Santé Canada	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Asiatiques y compris japonais	FDI	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Européen	Sociétés cardio vasculaire Européennes	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Asiatique	OMS	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japonais	Société japonaise d'obésité	≥ 85 cm	≥ 90 cm
Chine	Task Force Coopérative	≥ 85 cm	≥ 80 cm
Moyen Orient méditerranéen	FID	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Africains sud sahariens	FID	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Américain du Sud et du Centre	FID	≥ 94 cm	≥ 80 cm

H = hommes F = femmes

L'avis consultatif des experts de l'OMS concernant cette dernière définition concluait sur le caractère provisoire en l'absence d'un mécanisme physiopathologique clair du syndrome métabolique. Du point de vue épidémiologique, cette définition ajoutait de la confusion en particulier avec les nouvelles valeurs seuils du tour de taille et par conséquent les valeurs de la prévalence (10)

En conclusion, on constate une absence de consensus quant à la définition du syndrome métabolique. Cependant ces définitions permettent de guider la prédiction du risque relatif, quantifie le risque de maladie chronique au sein des populations et permet la comparaison entre pays. Tous les critères de cette définition sont aussi facteurs de risque de maladies cardiovasculaires.

A-1 - 2 EPIDEMIOLOGIE

a) La prévalence

Le syndrome métabolique est fréquent et sa prévalence augmente en général tant dans les pays pauvres que dans les pays développés (11).

La diversité de définitions est à l'origine d'une grande variabilité des taux de prévalence du syndrome métabolique.

La définition du NCEP/ATP III a été la plus souvent utilisée. Sur cette base, les données de la Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) indiquent que la prévalence du syndrome métabolique aux Etats-Unis est de 22 %. Au sein de cette population, certains groupes ethniques présentent un risque plus élevé que d'autres ainsi les mexicains américains présentaient un taux de prévalence de 31,9%. (3).

En France, il n'existe pas de données sur la population générale. Néanmoins, trois études de cohortes de la population différentes utilisant la définition du NCEP/ATP III, ont permis de connaître la prévalence du syndrome métabolique en France et à partir de trois régions : ce sont les études DESIR, MONICA et SYMPHONIE.

COHORTE	HOMMES	FEMMES
DESIR (30-60 ans) Tous	16,00%	11,00%
Traités (diabète et HTA exclus)	10,00%	7,00%
MONICA (35-65) Lille Strasbourg Toulouse	26% 22% 16%	26% 24% 13%
SYMPHONIE IPC Ile de France (40-70 ans) traités (HTA, diabète exclus)	10%	6% (8)

La prévalence du syndrome métabolique varie de 10 à 20% en France.

On note par ailleurs un gradient Nord=Sud avec une prévalence plus élevée selon

qu'on est originaire du Nord de la France que du sud.(11).

La prévalence augmente avec l'âge (de moins de 10% avant 30 ans à plus de 40 % après 60 ans), elle varie aussi avec le sexe.

L'analyse détaillée des composantes de ce syndrome révèle certaines particularités . Aux Etats-Unis, l'obésité abdominale est le principal contributeur du syndrome métabolique alors qu'en France et Europe c'est l'hypertension artérielle (11).

b) Les causes du syndrome métabolique

Elles sont généralement mal connues mais font intervenir des facteurs génétiques et ceux liés à l'environnement.

Parmi les facteurs génétiques, on peut citer ceux déterminant la corpulence, la répartition de la masse grasse, l'hyperinsulinisme, les différents métabolismes (lipoprotéines...) (8). Les éléments constitutifs de ces facteurs tendent à relever de logiques plurivalentes.

Les facteurs liés à l'environnement sont mieux connus et on décrit la sédentarité, le tabagisme, l'excès de calories apportées sous formes de lipides et de sucres ajoutés en particulier.

De nombreux autres facteurs de découverte récente comme la présence des cellules inflammatoires au sein du tissu adipeux, des altérations de la sécrétion d'adipocytokines dont le rôle est à déterminer dans la physiopathologie du syndrome métabolique (8).

A - 1 -3 La prise en charge du syndrome métabolique

Elle fait appel à une approche globale des critères de la définition du syndrome métabolique mais aussi individuelle de la personne au sein d'une population.

L'absence de prise en charge expose aux complications cardiovasculaires et du

diabète.

Elle consiste en deux étapes :

– la première étape est celle du dépistage qui doit être réalisé dans la population générale sans distinction et en rapport avec l'IMC. La mesure du tour de taille ou périmètre ombilical est un meilleur indicateur de la graisse viscérale ; cette mesure se réalise par un mètre ruban. La mesure de la tension artérielle et le bilan biologique contribuent à détecter une HTA, des troubles glycémiques et des dyslipidémies...

– la deuxième étape consiste à traiter les éléments constitutifs du syndrome métabolique :

. équilibrer une éventuelle hypertension artérielle en utilisant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes de récepteurs de l'angiotensine II.

. réduire une surcharge pondérale par augmentation de l'activité physique, une perte de poids individuellement adaptée

. réduire l'insulino résistance et l'hyperglycémie à jeun par l'activité physique qui a aussi une action sur l'HTA. On préconise des séances pluri hebdomadaires d'une durée de 20 à 60 minutes (12).

. améliorer la qualité de l'alimentation en réduisant l'apport en graisses saturées au profit des graisses mono et polyinsaturées. Certains régimes ont un effet bénéfique sur le syndrome métabolique (régime crétois, régime DASH, (dietary approaches to stop hypertension) (12).

La consommation variée, fruits et légumes au cours des trois principaux repas (>5 fruits et légumes/jour) et un apport de sel modéré (<6g/j) seront systématiquement promus. L'alcool ne semble pas néfaste lorsque sa consommation reste inférieure à 20 à 30 g/jour (soit 2 à 3 verres-équivalents.(13).

La correction des dyslipidémies par suppression des boissons alcoolisées (>30g/j), des limonades.

Les traitements médicamenteux sont préconisés lorsque les mesures hygiéno diététiques sont insuffisantes.

Les fibrates sont indiqués pour les hypertriglycéridémies sévères (>3 g/l) et isolées (ANAES, AFSSAPS).

En cas d'hypertriglycéridémie mixte avec hypercholestérolémie, une statine est

l'indication de première intention.

Cas du HDL-cholestérol : son augmentation peut être obtenue par la réduction pondérale, par l'activité physique en privilégiant l'endurance, par la correction de l'hypertriglycéridémie (8).

A - 2 – LES MALADIES MENTALES SEVERES

A -2 – 1 Rappels sur les troubles bipolaires et la schizophrénie

- **Les troubles bipolaires** sont un groupe de pathologie fréquente et leur prévalence est estimée à 1% dans la population générale. Autrefois appelée psychose maniaco-dépressive, les troubles bipolaires se caractérisent par un trouble récurrent de l'humeur alternant des phases d'exaltation avec augmentation de l'énergie et des activités contrastant avec des baisses de l'humeur. Ces deux phases sont entrecoupées d'intervalles libres plus ou moins longs. La découverte de la maladie se fait avant l'âge de 30 ans. Il est classique d'individualiser deux types principaux de troubles bipolaires :

- . Le trouble bipolaire I et le trouble bipolaire II.

Le trouble bipolaire I est le plus typique et est caractérisé par un ou plusieurs épisodes maniaques ou mixtes habituellement accompagnés d'épisodes dépressifs majeurs.

- . Le trouble bipolaire II sera retenu lors de l'association d'au moins un épisode dépressif majeur et d'un épisode d'hypomanie.

- **La schizophrénie**, appelée « démence précoce » par Krapelin en raison d'une évolution progressive et déficitaire est aussi fréquente et sa prévalence est de 1% dans la population générale.

En France, son incidence actuelle est de 1 pour 100 000 habitants ; on dénombre donc 400 000 sujets en France et 10 000 nouveaux cas par an (14). Elle se déclare entre 15 et 35 ans dans les deux sexes.

Elle appartient à la catégorie des psychoses délirantes chroniques.

Dans sa forme typique on distingue un syndrome dissociatif, un syndrome délirant et un syndrome autistique.

Les principales manifestations cliniques sont une pensée désorganisée, un comportement

désorganisé (excentricité vestimentaire...), des idées délirantes (de persécution, d'intrusion...), des hallucinations auditives en majorité, visuelles, olfactives, cénesthésiques...), des symptômes négatifs avec insensibilité à l'environnement, émoussement de l'émotivité.

L'association des maladies mentales sévères et la fréquence des pathologies somatiques confèrent aux patients une vulnérabilité importante.

A -2 – 2 - La mortalité

Les patients souffrant de maladies mentales sévères ont une espérance de vie réduite par rapport à la population générale. Les données montrent que leur taux de mortalité est de 2 à 3 fois plus élevé et que le fossé, en termes de mortalité associée à la maladie mentale par rapport à la population générale, s'est élargi au cours de ces dernières décennies (15), cette sur mortalité est liée à des causes diverses :

- psychiatriques où le suicide est la complication de la plupart des troubles mentaux et les études épidémiologiques estiment que 40 à 80% des suicides sont imputables aux troubles de l'humeur (16). En termes de comorbidités, on retient l'anxiété pour le trouble bipolaire en particulier, les conduites addictives, les troubles obsessionnels, les troubles du comportement alimentaire.

- Somatiques et ces derniers regroupent le surpoids et l'obésité, l'hypertension artérielle, l'hypertriglycémie, le syndrome métabolique, le diabète et les complications cardiovasculaires.

- Thérapeutiques qui touchent surtout les antipsychotiques, les thymorégulateurs et certains antidépresseurs.

Cette surmortalité s'explique aussi par un faible accès aux soins ou une intervention médicale tardive. Par exemple, les taux d'hypertension rapportés étaient inférieurs de 40% chez les personnes souffrant de schizophrénie par comparaison avec à la population générale, mais les taux d'admission au stade terminal de complications y compris l'oedème aigu du poumon et les cardiomyopathies étaient de 1,5 et 1,8 fois plus élevés respectivement chez les patients souffrant de schizophrénie. (17)

A -2 – 3 Les comorbidités

Elles représentent les facteurs de risque cardiovasculaires et leur prévalence est plus élevée par rapport à la population générale. On distingue l'obésité, le tabagisme, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le syndrome métabolique et le diabète. Ces différents facteurs sont retrouvés avec une prévalence variable dans la schizophrénie ou le trouble bipolaire.

Tableau récapitulatif des prévalences estimées des facteurs de risque cardiovasculaires et leur risque relatif dans la schizophrénie et le trouble bipolaire comparés à la population générale : (18).

Estimation prévalence et facteurs de risques		
Facteurs de risques	Schizophrénie	Maladie bipolaire
Obésité	54%- 55% RR : 1,5-2	21%-49% RR : 1-2
Tabac	50%-80% RR : 2-3	54%-68% RR : 2-3
Diabète	10%-15% RR : 2	8% -17% RR : 1,5-2
Hypertension	19%-58% RR : 2-3	35%-61% RR : 2-3
Dyslipidémie	25%-69% RR : ≤5	23%-38% RR : ≤3
Syndrome métabolique	37%-63% RR : 2-3	30% -49% RR : 1,5-2

RR = facteur de risque

(*correll CU CNS Spectr Vol 12 No 10 (suppl 17), 2007*)

a) Le surpoids et l'obésité

Ils se définissent par un indice de masse corporelle compris entre 25 et 29,9 kg/m² pour le surpoids et à partir de 30 kg/m² pour l'obésité.

Aux Etats Unis, selon une étude de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), conduite de 1999 à 2002, la prévalence combinée de l'obésité et du surpoids dans la population générale était respectivement de 30% et 65% (19).

En Europe, les données publiées en 2002 de l'IOTF (International Obesity Task Force) et de l'EASO (European Association for the Study of Obesity) montraient que 40 à 50% d'hommes et 25 à 40% de femmes étaient en surpoids, que 10 à 20% d'hommes et 10 à 25% de femmes étaient obèses (19).

En comparaison, les estimations de prévalences respectives de l'obésité pour la schizophrénie et le trouble bipolaire sont de 45-55% et 21-49% par rapport à la population générale.

KRETSCHMER distinguait deux morphotypes pour le trouble bipolaire et la schizophrénie. Il associait la « minceur » à la schizophrénie et les « rondeurs » aux troubles bipolaires.(20)

Plus tard, THAKORE (21) et col., ont montré par une étude comparative de deux groupes de patients souffrant de schizophrénie : dans l'un les patients n'avaient jamais été traités et dans l'autre groupe, les traitements avaient été interrompus pendant des périodes de temps cliniquement significatives. L'analyse scanographique a montré que les deux groupes avaient des quantités similaires de graisse intra-abdominale.

D'autre part, le cortisol plasmatique réalisé dans cette même étude reste anormalement élevé.

S'agissant du trouble bipolaire, la prédisposition génétique de l'obésité est à prendre en compte. De nombreux processus génétiques peuvent contribuer au développement de l'obésité chez les patients souffrant de trouble bipolaire. Il existe des preuves que les taux de troubles bipolaires sont élevés chez les membres de famille de personnes obèses, cependant l'obésité n'est pas à l'origine du trouble bipolaire.

Des recherches de certains marqueurs biologiques liés à l'obésité ont montré des concentrations élevées de cortisol plasmatique pendant la dépression bipolaire et celles-ci étaient plus importantes que dans le cas de la dépression unipolaire (22).

De nombreux auteurs suggèrent que l'obésité viscérale est le principal déterminant de la résistance à l'insuline et à ce titre elle représente un changement fondamental physiopathologique conduisant au syndrome métabolique (23).

L'une des explications de cette obésité serait la dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso surrénalien avec hypersécrétion de cortisol par absence de rétrocontrôle. (22, 23, 24).

Les concentrations plasmatiques élevées dans les maladies mentales sévères s'expliqueraient par le phénomène de stress quasi permanent auquel les patients sont exposés (25).

De manière générale, l'obésité résulte du déséquilibre entre l'apport calorique et la dépense énergétique. On note ainsi en particulier dans la dépression bipolaire une inactivité physique et un ralentissement psychomoteur plus important que dans la dépression unipolaire.

La dépression bipolaire est aussi caractérisée par un autre phénomène à l'origine de l'obésité qui est le « binge eating » c'est à dire une suralimentation avec sensation de perte de contrôle. Il est antérieur au début de la maladie psychiatrique.(20)

De nombreux autres facteurs sociodémographiques et comportements sont associés à un risque élevé de surpoids et d'obésité. Parmi ceux-ci, on peut citer l'âge (les individus entre 20 et 60 ans ont un risque important de surpoids et d'obésité, le sexe et notamment le sexe féminin, l'ethnicité (femmes afroaméricaines plus obèses que les hommes), le statut socio-économique avec un risque d'obésité dans les couches défavorisées et pauvres.

L'autre cause de l'obésité est représentée par les psychotropes et en particulier certains antipsychotiques de 2ème génération.

b) – Les dyslipidémies :

Leur prévalence varie entre 25 et 65% pour la schizophrénie et de 23 à 38% pour le trouble bipolaire par rapport à la population générale.

Holt et Col (26), décrivaient des profils lipidiques plus favorables lors du premier épisode psychotique chez des patients n'ayant jamais été traités par rapport aux témoins sains.

Les antipsychotiques entraînent une diminution de HDL cholestérol et une augmentation des triglycérides.

L'autre source d'hypertriglycéridémie serait la dysrégulation de l'axe hypothalamo hypophyso surrenalien qui augmente la cortisolémie à l'origine de la lipolyse et donc de la production de triglycérides (27).

Le mode de vie des patients souffrant de maladies mentales représente une autre source de lipides par une alimentation déséquilibrée riche en corps gras, sucres et alcool à un degré moindre associée à une absence d'exercice, la sédentarité.

Les antipsychotiques jouent aussi un rôle ici en stimulant l'appétit alors que certains psychotropes par leur action sédatrice jouent un rôle indirect en confinant le patient à l'immobilisme.

c) – Le diabète de type 2

Sa prévalence par rapport à la population est estimée de 10 à 15% pour la schizophrénie et de 8 à 17% pour le trouble bipolaire.

Le risque de diabète chez les patients atteints de schizophrénie est approximativement le double de celui de la population générale. (29)

Certaines études ont retrouvé des taux de diabète plus élevés chez les patients souffrant de schizophrénie avant l'introduction des antipsychotropes (30).

Concernant le trouble bipolaire, la fréquence du diabète est multipliée par trois

chez les patients atteints comparée à la population générale.

L'existence des taux élevés de cortisol ainsi que les troubles de la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien seraient en cause dans la survenue du diabète dans les maladies mentales sévères (27).

De manière générale, l'origine est multifactorielle et associe les facteurs génétiques, une mauvaise hygiène de vie et certains antipsychotiques et en particulier la clozapine et l'olanzapine.

d) - L'hypertension artérielle

Selon l'OMS, elle se définit comme des pressions artérielles systolique et diastolique strictement supérieures à 140 mmHg et 90mmHg respectivement.

Son estimation dans les maladies mentales est de 19 à 58% pour la schizophrénie, de 35 à 61% pour le trouble bipolaire par rapport à la population générale.

Il y a peu de preuves suggérant que la prévalence de l'hypertension est élevée dans la schizophrénie. Elle serait d'apparition tardive et conséquence d'une hyperinsulinémie responsable d'une accumulation de graisse viscérale.

Pavlic Renar et Col. (31 et 28) comparant les patients souffrant de schizophrénie n'ayant jamais été traités, par rapport à la population générale, avaient noté que la plupart des valeurs métaboliques étaient élevées, mais la pression artérielle était normale et il n'existait pas d'obésité abdominale.

Les maladies mentales sévères ne prédisposeraient pas à l'hypertension artérielle. L'association positive entre l'anxiété et l'hypertension a été démontrée.

Concernant les patients souffrant de trouble bipolaire, la survenue de l'hypertension est influencée par l'association positive entre l'anxiété et l'hypertension (32).

Goldstein et Col (33) ont montré dans une étude concernant des patients atteints

du trouble bipolaire type I que ceux ci avaient deux fois plus de chance de développer une hypertension artérielle et cinq fois plus de chance de présenter des complications cardiovasculaires. Ces pathologies apparaissaient plus précocement par rapport à la population générale, soit 14 ans plus tôt pour les maladies cardiovasculaires et 19 ans pour l'hypertension artérielle (33).

Les causes de l'hypertension peuvent être en rapport avec l'hyperinsulinémie, les médicaments (ex : la venlafaxine), l'hypercortisolémie par l'un des effets indésirables qu'est la rétention hydrosodée.

e) – Le syndrome métabolique

Comparée à la population générale, l'estimation de la prévalence du syndrome métabolique varie de 37% à 63% pour la schizophrénie et de 30 à 49% pour le trouble bipolaire.

Elle représente approximativement le double voire le triple de la prévalence de la population générale.

Fiedorowicz et collaborateurs (34) ont évalué la prévalence du syndrome métabolique aux Etats-Unis des patients souffrant de trouble bipolaire à 53% alors que Sicras et col. (35) l'estimaient à 24,7% pour la même catégorie de patients en Espagne.

Pour les deux auteurs, la prévalence du syndrome métabolique dans la population générale étaient 27,3% pour les Etats-Unis et de 14,4% pour l'Espagne, soit la moitié des valeurs des prévalences des patients souffrant de trouble bipolaire.

Plusieurs études européennes (36) ont rapporté une prévalence du syndrome métabolique de 28 à 37% pour les patients souffrant de schizophrénie. Les taux de 43% et 47% étaient retrouvés aux Etats-Unis et au Canada respectivement pour la même catégorie de patients soit une augmentation de l'ordre de 1,5 à 4 fois de risque de syndrome métabolique chez les patients souffrant de schizophrénie par rapport à la population générale des mêmes zones géographiques.

Ainsi, plus la prévalence du syndrome métabolique est élevée dans la population générale, plus elle sera (2 à 3 fois) (37) plus importante dans la même région pour les patients souffrant de maladies mentales sévères. L'explication de cette corrélation est fournie par le

fait que les patients souffrant de maladies mentales sévères sont exposés aux nombreux facteurs de risque de la population générale auxquels s'ajoutent les facteurs inhérents à la maladie, les comportements, les thérapeutiques. On décrit la mauvaise hygiène de vie, la sédentarité, une diététique déplorable.

Dans tous les pays il y a une tendance constante de la majoration de la prévalence métabolique chez les patients schizophrènes chroniques ; par ailleurs, l'âge d'apparition de ce syndrome est plus précoce que dans la population générale avec des cas de syndrome métabolique observés chez les patients schizophrènes avant l'âge de 30 ans.(38).

Les antipsychotiques peuvent entraîner un gain de poids et d'autres désordres métaboliques. Cette préoccupation avec les antipsychotiques de 1ère génération d'abord et elle est devenue plus visible et mieux appréciée avec l'arrivée des antipsychotiques de 2ème génération. (38-39-40-41-42).

Correll et Col.(41), comparant les patients souffrant de schizophrénie et de trouble bipolaire traités par antipsychotiques de 2ème génération, ont montré que la prévalence du syndrome métabolique restait importante. Elle n'est pas dépendante du diagnostic psychiatrique ou du traitement associé thymorégulateur .

f) – Les conduites addictives

La prévalence du tabac varie de 50 à 80% pour les patients souffrant de schizophrénie et de 54 à 68% pour ceux souffrant de trouble bipolaire. Le tabac est la substance la plus fréquemment utilisée dans les conduites addictives des maladies mentales sévères. Son rôle dans la survenue du syndrome métabolique n'est pas avéré sauf pour l'olanzapine et la clozapine par l'intermédiaire du cytochrome P450, dont les concentrations baissent entraînant une majoration des posologies.(43).

L'alcool est plus souvent consommé par les patients souffrant de trouble bipolaire. Garcia Portilla et col. (44) étudiant les effets des substances (tabac, alcool, cannabis) sur la santé physique, concluaient que l'alcool n'avait pas prouvé de répercussion sur la santé physique dans un contexte de consommation modérée. Néanmoins, comme dans la population générale, une consommation excessive c'est à dire supérieure à 2 verres par jour (1 à chaque repas) pour la femme et 3 verres par jour pour l'homme, exposerait au syndrome métabolique.

Il en serait de même pour une ingestion régulière et exagérée.

Le cannabis agit par son principe actif le tétrahydrocannabinol. Comme les cannabinoïdes endogènes, le tétrahydrocannabinol stimule l'appétit et accroît le poids par des mécanismes centraux (45). Cette prise de poids est rapide, s'explique par une consommation importante des calories essentiellement par un phénomène de « craving », c'est-à-dire des envies irrésistibles, des hydrates de carbone et des corps gras (45).

A-2- 4 – Les psychotropes et le gain de poids

Trois classes médicamenteuses sont incriminées dans la prise de poids parmi les psychotropes, ce sont :

- les antidépresseurs
- les thymorégulateurs
- les antipsychotiques

a) – Les antidépresseurs

La prise de poids est surtout liée aux antidépresseurs tricycliques. Elle est corrélée avec la posologie et la durée du traitement ; le gain mensuel est de l'ordre de 1 kg. L'amytropyline représenterait l'antidépresseur tricyclique à très haut risque de prise de poids pharmaco induite (46).

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont moins incriminés, la paroxétine serait responsable d'une prise de poids modérée.

b) – Les thymorégulateurs

En ce qui concerne le lithium, la prise du poids est d'autant plus importante qu'il existe au préalable une surcharge pondérale. Cette prise de poids est chiffrée à 10 kg en 10 ans chez 2/3 des patients. L'obésité peut concerner 20 à 25% des patients traités par le lithium.

La prise de poids sous valproate est variable pour l'épilepsie et elle s'observe chez

4 à 70%, chez 50% des sujets traités et de 7% chez 21% des patients traités pour la maladie bipolaire (47).

Elle est modérée pour la carbamazépine, le poids est stable pour la lamotrigine et la gabapentine et il a été noté des pertes de poids sous topiramate.

c) – Les antipsychotiques

c – 1 – Les antipsychotiques de 1ère génération

Leur histoire débute en 1931 par la découverte de l'efficacité d'une plante indienne, le rauwolfia serpentina, dans « l'insanity » et dans l'hypertension artérielle. Plus tard, le principe actif fut isolé, la réserpine. Elle réduisait les expressions psychotiques et son effet sédatif lui valut d'être qualifiée de « tranquilizer » (48).

L'efficacité de la chlorpromazine sur les symptômes psychotiques a été confirmée en 1954 ainsi que les effets indésirables (49).

Leur action thérapeutique a été expliquée par l'opposition au stockage vésiculaire de la dopamine pour la réserpine et le blocage des récepteurs D2 pour la chlorpromazine (50).

Le terme neuroleptique forgé par DELAY et DENIKER « qui saisit le nerf » fait référence à l'action antipsychotique par blocage des récepteurs de la dopamine ou aux effets extrapyramidaux. Plusieurs classifications ont été proposées et la plupart sont basées sur les effets cliniques. La classification de DENIKER et GINESTER (53) retient quatre catégories de neuroleptiques :

- les neuroleptiques sédatifs qui ont des effets végétatifs importants (exemple la levopromazine)
- les neuroleptiques polyvalents qui ont une action sédatrice, réductrice des hallucinations et du délire ou desinhibitrice, selon la posologie (exemple : l'halopéridol)
- les neuroleptiques desinhibiteurs qui associent pour certains les effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques
- les neuroleptiques moyens (exemple : la thioridazine)

Tous ces neuroleptiques ont en commun le blocage ou l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques de type D2 et presque tous sont des antipsychotiques. Certains génèrent aux doses où ils sont antipsychotiques, des effets extrapyramidaux, on parle alors de neuroleptiques antipsychotiques. D'autres agents sont antipsychotiques et génèrent peu ou pas d'effets extrapyramidaux, ce sont des antipsychotiques non neurologiques.

Les symptômes extrapyramidaux apparaissent lorsque le taux d'occupation des récepteurs D2 dépasse 80%. (51)

A côté de l'effet sur ces récepteurs D2, chaque neuroleptique possède un profil d'action spécifique sur certains autres récepteurs cérébraux qui sont :

- d'autres récepteurs dopaminergiques (53) (famille des récepteurs D1 qui comprennent les récepteurs D1 et D5 ; famille des récepteurs D2 comprenant des récepteurs D2, D3, D4)

- des récepteurs sérotoninergiques (5HT1A, 5HT2A, 5HT2, 5HT6, 5HT7)

- des récepteurs de l'acétylcholine (M1, M3, M4)

- des récepteurs de la noradrénaline α

- des récepteurs de l'histamine H1

Si tous les neuroleptiques sont antagonistes des récepteurs D2, la distinction entre ceux de première et deuxième générations font intervenir la fixation aux autres types de récepteurs et en particulier le taux d'occupation.

c – 2 – Les antipsychotiques de deuxième génération.

L'effet antagoniste du récepteur 5HT2 à la sérotonine est particulièrement important avec les neuroleptiques de deuxième génération dont il représente une caractéristique centrale.

Ils sont caractérisés par une moindre ou une absence de survenue des effets extrapyramidaux. La réduction de ces effets se fait par quatre mécanismes : (51)

- un antagonisme des récepteurs 5HT2A

- une dissociation rapide de la liaison au récepteur D2
- un agonisme partiel au récepteur D2
- un agonisme au récepteur 5HT1A

On a longtemps distingué les antipsychotiques par le taux d'occupation des récepteurs D2 par rapport aux récepteurs 5HT2. Ainsi, ceux de première génération se caractérisaient par un taux d'occupation des récepteurs 5HT2 faible et un fort taux d'occupation des récepteurs D2 alors que le rapport était supérieur à 1 pour les antipsychotiques atypiques, c'est à dire un fort taux d'occupation des récepteurs 5HT2 et celui-ci étant supérieur au taux d'occupation des récepteurs D2.

Cette spécificité ne se vérifie pas avec l'amisulpiride qui n'agit que sur les récepteurs D2 et l'antagonisme 5HT2 est insuffisant.

La Chlorpromazine et la thioridazine ont des effets antagonistes 5HT2 sans être des antipsychotiques atypiques (52-53).

Actuellement, la plus grande importance est accordée aux propriétés pharmacocinétiques de la liaison des neuroleptiques aux récepteurs dopaminergiques car les neuroleptiques atypiques se caractérisent par une dissociation rapide du récepteur.

Il n'y a pas de blocage prolongé au récepteur comme pour les neuroleptiques conventionnels.

- les récepteurs histaminiques interviennent dans l'appétit et leur blocage l'augmente
- l'effet des neuroleptiques (1ère et 2ème génération) sur les récepteurs muscariniques est inhibitrice (effets atropiniques, trouble de l'attention)
- l'effet sur les récepteurs adrénergiques est sédatif « hypotensionnel » et troubles sexuels (52-53)

Il existe une similitude structurelle entre les antipsychotiques atypiques et les antipsychotiques de 1ère génération.

Le mécanisme de la prise de poids sous antipsychotiques est lié à trois facteurs :

- une augmentation de l'apport calorique
- une diminution de l'activité physique (favorisée par la sédation)
- une diminution du métabolisme de base

Kroeze et Col. (52) ont montré la corrélation significative entre les récepteurs à histamine H1 et la prise de poids à court terme. Les médicaments antipsychotiques qui ont une affinité relativement élevée pour les récepteurs à histamine H1 sont susceptibles d'induire à court terme un gain de poids.(53).

Plusieurs sources de données suggèrent que d'autres récepteurs pourraient être responsables de la prise de poids induite par les antipsychotique et en particulier les récepteurs sérotoninergiques 5HT2C, cependant cette affinité ne prédit pas le gain de poids à court terme et y interviendrait un polymorphisme démontré par une autre étude par une induction du poids imputée à la chlorpromazine et la rispéridone, deux antipsychotiques faibles agonistes inversés au niveau des récepteurs 5HT2C.

De nombreux antipsychotiques de 2ème génération sont actuellement disponibles et certains sont depuis longtemps commercialisés aux Etats-Unis :

Liste des antipsychotiques autorisés en France : APSSAPS 2010

Les antipsychotiques de 1^{ère} générations :

Chlorpromazine	LARGACTIL®
Cyamemazine	TERCIAN®
Droperidol	DROLEPTAN®
Flupentixol	FLUANXOL®
Fluphenazine	MODECATE® /MODITEN®
Halopéridol	HALDOL®, HALDOL DECANOAS® et générique
Levopromazine	NOZINAN®
Loxapine	LOXAPAC®
Penfluridol	SEMAP®
Perphenazine	TRILIFAN RETARD®
Pimozide	ORAP®
Pipamperone	DIPIPERON®
Pipotiazine	PIPORTYL®
Propéclazine	NEULEPTIL®
Sulpiride	DOGMATIL® et générique
Zuclopenthixol	CLOPIXOL®

Les antipsychotiques de 2^{ème} génération

Amisulpiride	SOLIAN® et générique
Aripiprazole	ABILIFY
Clozapine	LEPONEX et générique
Olanzapine	ZYPREXA®, ZYPREXA Velotab® ZYPADHERA®
Paliperidone	INVEGA®
Rispéridone	RISPERDAL et générique, RISPERDAL Oro et génériques, RISPERDAL Consta
Sertindole	SERDOLECT®
Tiapride	TIAPRIDAL et générique
Quétiapine	XEROQUEL
Asanepine	SYCREST non commercialisé mais annoncé

A-3- SYNDROME METABOLIQUE ET ANTIPSYCHOTIQUES – RECOMMANDATIONS – REVUE DE LITTERATURE

A- 3- 1 – Antipsychotiques et syndrome métaboliques

a) – Gain de poids :

La synthèse de revues et articles de la littérature souligne un gain de poids chez les patients souffrant de maladies mentales sévères traitées par des antipsychotiques. La plupart de ces études concernaient les patients atteints de schizophrénie.

Allison et Col (54) dans une méta analyse rétrospective concernant 81 articles de langue anglaise et non anglaise, ont mis en évidence la réduction du poids de l'ordre de 0,74 kg chez les patients traités par placebo. Chez les patients traités par des antipsychotiques, on retenait après 10 semaines :

- Ziprasidone : pas de prise de poids
- Clozapine : 4,45 kg de gain
- Olanzapine : 4,15 kg
- Risperidone : 2,10 kg
- Sertindole : 3 kg
- Quétiapine : 3 kg
- Oripiprazole, moins de 1 kg
- Halopéridol : moins de 1 kg
- pimozide : pas de prise de poids
- Loxapine : pas de prise de poids
- Chlorpromazine : moins de 3 kg de gain
- Thioridazine : un peu plus de 3 kg

Plus récemment, De HERT et Col (55), dans une grande étude européenne prospective multinationale pharmaco épidémiologique (METEOR), ont évalué des troubles métaboliques chez 2270 patients atteints de schizophrénie. Parmi ceux-ci 537 (23,7%) étaient traités par des antipsychotiques de 1ère génération et 1733 (76,3%) avaient pour traitement des antipsychotiques atypiques. La durée du traitement était de 10 mois au terme desquels on a noté :

- une obésité chez 147 patient (27%) et une obésité abdominale chez 243 patients(45,3%) chez des patients traités par des neuroleptiques conventionnels
- pour ceux traités par des antipsychotiques atypiques, l'obésité était retrouvée chez 522 patients (30,1%) et l'obésité abdominale chez 845 patients (48,8%).

Ces deux études mettent en évidence un gain de poids tant chez les patients traités par les neuroleptiques conventionnels que chez ceux traités par des antipsychotiques atypiques.

L'étude en double aveugle randomisée, CATIE (56-60) (Clinical Antipsychotics Trials in Intervention Effectiveness) comparait quatre antipsychotiques de 2ème génération (Olanzapine, rispéridone, quztiapine, ziprasidone) et un antipsychotique de 1ère génération, la perphenazine dans une cohorte de 1493 patients schizophrènes. Cette étude a révélé les gains de poids mensuels pour chaque neuroleptique de (56):

- une diminution de 0,135 kg pour une posologie quotidienne de 112,8 mg
- + 0,225 kg pour une posologie de 513,4 mg/jour de quétiapine
- + 0,18 kg pour une posologie de 3,9 mg/jour de rispéridone
- + 0,9 kg pour l'olanzapine à raison de 20,1 mg/jour
- - 0,112 kg pour la perphenazine pour une posologie quotidienne de 20,8 mg/jour

D'une manière générale on distingue :

- les antipsychotiques atypiques à risque élevé de prise de poids, plus de 6 kg par an, ce sont l'olanzapine et la clozapine
- les antipsychotiques à risque moyen de gain de poids, 2-3 kg par an pour la rispéridone et la quétiapine
- les antipsychotiques à faible risque de prise de poids, 1 kg par an pour l'aripiprozole et la ziprosidone

Les antipsychotiques de 1ère génération sont aussi souvent impliqués dans la prise de poids mais celle-ci est moins importante que celle induite par les antipsychotiques atypiques. Certaines molécules en particulier celles à puissance basse comme les phénothiazines tels que la chlorpromazine ou la thioridazine sont souvent à l'origine de la prise de poids. (58).

L'augmentation est souvent plus importante lorsqu'il s'agit d'un premier épisode et c'est-à-dire un patient n'ayant jamais été traité par un antipsychotique.

D'autre part, ce gain de poids est observé lors des 4 à 12 premières semaines pour la plupart des antipsychotiques atypiques ; après cette phase initiale, la prise de poids se fait à des niveaux plus bas ou alors on note une stabilisation. Pour la clozapine et l'olanzapine, le gain de poids se fait sur le long terme. (59-60).

La prise de poids n'est pas nécessairement dose dépendante lors d'un traitement par antipsychotique atypique.

Y. SIMON et Col (61), dans une revue de la littérature ont conclu qu'il n'existerait pas de relation claire entre la prise de poids et la dose pour l'aripiprazole, l'amisulpiride, la quétiapine, et le sertindole. Pour la clozapine et surtout l'olanzapine, il apparaît qu'il existerait une relation proportionnelle entre l'effet métabolique du médicament et les taux sériques sans que ceux-ci soient directement ou linéairement corrélés à la dose du médicament (57). Concernant la rispéridone, deux études suggéraient une prise de poids dose dépendante mais elles étaient réalisées chez des enfants et des adolescents.

Le gain de poids est expliqué par l'augmentation de l'appétit lors de traitement par certains antipsychotiques atypiques. L'augmentation de l'appétit serait en lien avec l'affinité de certains antipsychotiques pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2C} anorexigènes. L'antagonisme de la clozapine ou de l'olanzapine aux récepteurs 5HT_{2C} semble jouer un effet semblable aux souris « knock out » 5HT_{2C}, c'est à dire chez lesquelles le gène a été inactivé en créant une forte appétence et une prise de poids. Cependant, cet effet serait minime comparé au blocage des récepteurs histaminergiques H₁ par la clozapine et l'olanzapine. (62 63 64 65 66). Le blocage combiné des récepteurs H₁ et des récepteurs 5HT_{2C} serait fortement associé à la prise de poids et expliquerait pourquoi l'olanzapine et la clozapine qui se lient aux deux types de récepteurs induisent un gain de poids supérieur à celui induit par les antipsychotiques typiques tels que la chlorpromazine qui possède une forte affinité pour les récepteurs H₁ mais peu d'affinité pour les récepteurs 5HT_{2C}. Par ailleurs, l'affinité des antipsychotiques pour les récepteurs adrénergiques alpha 1 permettrait de prédire l'importance du gain de poids.

Affinité des antipsychotiques pour les divers récepteurs (63):

RECEPTEUR	APT	APA					
		Halopéridol	Olanzapine	Clozapine	Rispéridone	Quiétapine	Ziprasidone
D1	+	++	++	+	+	+	+
D2	++++	++	+	+++	+	+++	+++
D3	+++	++	+	+++	+	+++	+++
D4	+++	++	++	+++	-	++	++
5-HT1A	-	-	+	+	+	+++	+++
5-HT2A	++	+++	++	+++	+	+++	+++
5-HT2C	-	++	++	++	-	++	++
a1	+++	++	+++	+++	+++	+++	++
H1	+	+++	+++	++	++	++	++
M1	-	+++	+++	-	+	-	-

Un certain nombre de perturbations métaboliques survenant lors d'un traitement par des antipsychotiques s'expliqueraient par le gain pondéral.

b) – Les perturbations métaboliques

NEWCOMER et Col, (67), dans une revue de littérature concernant des rapports de cas et des études rétrospectives ont montré que la majorité des troubles métaboliques constatés lors d'un traitement par antipsychotique atypique, dépendait du gain pondéral. Cependant certains antipsychotiques atypiques seraient à l'origine des changements métaboliques indépendamment du gain pondéral.

L'altération du métabolisme du glucose qui comprend l'insulinorésistance, l'intolérance au glucose voire le diabète, est un phénomène découlant du gain pondéral lié aux antipsychotiques atypiques. Selon la Food and Drug Administration (FDA) MEDWATCH

Data base (63), qui compile les effets secondaires des médicaments aux Etats-Unis. La majorité des nouveaux cas de diabète liés à la clozapine, à l'olanzapine, à la rispéridone et à la quétiapine, surviennent dans les six premiers mois de traitement et sont associés dans environ 75% de cas, à une prise de poids significative. D'autre part, pour 50% des patient développant un diabète, il n'existe pas d'histoire familiale de diabète.

Pour la plupart des cas, la diminution ou l'arrêt du traitement entraîne une amélioration ou une disparition complète du problème.(63-69-70).

La phase 2 de l'étude CATIE a permis de noter une augmentation de l'hémoglobine glyquée de l'ordre de +0,97% pour l'olanzapine + 0,61% pour la quétiapine, + 0,49% pour la rispéridone + 0,46% pour la ziprasidone. Selon les différentes études rétrospectives et rapports de cas, le développement du diabète dépend du gain pondéral et varierait selon la molécule – (66-70). L'augmentation de l'adiposité viscérale est à l'origine de la résistance à l'insuline et à terme de l'augmentation de la sécrétion de l'insuline. Cet état d'hyperinsulinisme lui-même serait lié au développement de l'hypertension, des dyslipidémies et d'un état prothrombotique et proinflammatoire.

La prise de poids lors d'un traitement par antipsychotique atypique interviendrait donc également dans le métabolisme des lipides. Ceci est variable selon les molécules. Dans une étude (67), il a été démontré que l'olanzapine multipliait par cinq le risque d'une dyslipidémie par rapport au placebo et par trois en présence d'un antipsychotique typique. L'augmentation des triglycérides et la diminution du HDL cholestérol seraient les plus précoces en terme du changement.

La phase I de l'étude de CATIE(68) a démontré que l'olanzapine était associée à un plus grand risque de dyslipidémie après une durée de traitement de 18 mois et on notait une augmentation des triglycérides de 0,45 +/- 0,10 mmole/l et du cholestérol total de 0,23 +/- 0,05 mmole/l.

Pour la phase II de la même étude et au terme de 16 semaines de traitement, les patients sous olanzapine ont vu leur concentration de cholestérol total augmenter de 0,45 mmole/l ainsi que celle de leurs triglycérides de 1,06 mmole/l ($p < 0,001$).

Concernant les patients sous ziprasidone et sous rispéridone, on notait une diminution du cholestérol total de (-0,28mmole/l et – 0,08 mmole/l respectivement ($P < 0,001$) et des triglycérides (- 0,04mmole/l et – 0,06mmole/l) respectivement ($P < 0,001$).(67).

La leptine qui est une hormone protéique produite par les cellules blanches

adipeuses est également impliquée dans le gain de poids. Les taux sériques de cette molécule sont normalement proportionnels à la quantité de tissu adipeux et augmentent avec la prise de poids.

La prise de poids n'explique pas entièrement l'action diabétogène observée avec les antipsychotiques atypiques. Les études animales ont indiqué que la clozapine et l'olanzapine par exemple exercent une action directe sur le métabolisme du glucose. Les patients recevant ces deux médicaments peuvent développer une résistance à l'insuline même en l'absence de l'augmentation de l'adiposité, ce qui ne semblerait pas être le cas pour d'autres antipsychotiques atypiques comme la rispéridone.(57).

L'action diabétogène directe serait la conséquence d'un effet sur la réponse des cellules bêta du pancréas via un antagonisme des récepteurs muscariniques M3 et des récepteurs 5HT1A ainsi que d'un effet du glucose sur le muscle par un antagonisme du récepteur 5HT2A . De façon analogue, une dyslipidémie en absence d'une prise de poids pourrait être expliquée par l'action des antipsychotiques atypiques sur l'insuline dont l'effet lipolytique sur les adipocytes serait diminué ou altéré qualitativement. (57,62).

A - 3 – 2 Les recommandations

Le traitement antipsychotique est associé à des effets secondaires métaboliques qui comprennent à des degrés variables, le gain de poids, la dyslipidémie et une vulnérabilité au diabète de type 2. De surcroît, les patients atteints de maladies psychotiques chroniques ont un risque élevé de mortalité cardiovasculaire. Cependant, dans la pratique, les patients atteints de maladies mentales sévères sont moins bien pris en charge. L'étude CATIE a montré que 45% de personnes souffrant de diabète, 89% présentant de l'hyperlipidémie et 62% hypertendus, ne recevaient pas de traitement. Il y a donc un besoin de surveiller les patients traités par des antipsychotiques en particulier et en général ceux souffrant de maladies mentales sévères.

Pour atteindre cet objectif, six principales tentatives de recommandations de surveillance ont été publiées entre 2004 et 2005.

La conférence du Mont Sinaï (71) réunie en 2002 regroupait des experts psychiatres et d'autres experts médicaux concernés par la santé physique et les soins de santé chez les personnes souffrant de schizophrénie.

Les experts ont essayé de répondre à huit questions sur la pharmacothérapie de la schizophrénie. Ces questions prenaient en compte l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques de 1ère comme de 2ème générations. La réponse à la dernière question donnait le consensus sur les recommandations de la surveillance de la pression artérielle, du poids, du glucose, de l'hyperlipidémie et l'exploration myocardique par l'ECG.

Les recommandations australiennes (72) sont le résultat d'un consensus d'experts qui comprenaient des psychiatres, des psychologues, des épidémiologues, des médecins généralistes, des pharmaciens et des représentants d'organismes communautaires et non gouvernementales. Ce groupe a axé son travail sur la prévention du diabète en général et chez les patients souffrant de maladies mentales sévères en particulier ; concernant ces dernières, ils ont mis en exergue les comorbidités et les effets délétères des antipsychotiques, les conséquences du diabète sur la santé physique puis proposé les moyens de prévention par la surveillance du syndrome métabolique et du diabète. Ce groupe proposait l'estimation de la glycémie à jeun ou de la glycémie capillaire après l'instauration d'un traitement antipsychotique, puis tous les mois pendant six mois et enfin au moins deux fois par an.

Le 3ème groupe d'experts (73) était nord américain et regroupait l'American Diabetes Association, ADA, l'American Psychiatric Association APA, l'American Association of clinical endocrinologists AACE et la North American Association for the study of obesity (NAASO) (73). Ce groupe mettait en exergue le risque élevé de la prévalence de l'obésité, du prédiabète, du diabète de type 2 chez des patients traités par des antipsychotiques atypiques, la relation entre l'usage de ces médicaments et la survenue de l'obésité, du diabète. En outre, ils proposaient les moyens de surveillance du développement du gain pondéral, de la dyslipidémie, du diabète et leur traitement.

Le 4ème groupe d'experts (74), composé d'endocrinologues, de pharmacologues, de psychiatres, un pharmacien venu des Etats-Unis et un autre britannique ; ces experts avaient essayé de trouver un consensus concernant le métabolisme du glucose dans la schizophrénie, l'effet des antipsychotiques sur le métabolisme du glucose, la prévention et la prise en charge du diabète chez les patients souffrant de schizophrénie et les recherches à réaliser.

Le 5ème groupe était canadien (75), était composé des spécialistes du diabète (Association Canadienne du diabète), a développé une prise de position qui soutenait que tous les patients atteints de schizophrénie devaient être dépistés pour le diabète, d'autres facteurs de risque associant la pression artérielle, le bilan lipidique.

Le 6ème groupe (76) est belge et était composé de psychiatres, de diabétologues et de pharmaciens des cinq centres universitaires et d'hôpitaux belges, impliqués dans la prise en charge de la schizophrénie. Il s'agit beaucoup plus d'une revue critique des recommandations de l'ADA/APA en particulier sur la surveillance du métabolisme du glucose en privilégiant l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) (77) et la fréquence des contrôles.

Surveillance continue et recommandations						
Epreuves	Mont Sinaï	Australie	ADA/APA	Belgique	Grande Bretagne	Canada
Glycémie à jeun	HbA1C annuel	Glycémie Capillaire pendant 6 mois puis 2 fois/an	A 3 mois puis annuel	A 6 et 12 semaines puis trimestriel	Glycémie capillaire et HbA1C à 4 mois puis par an	X
Signes et Symptômes du diabète	X					X
Poids	Chaque visite	Chaque visite	Par mois pendant 3 mois puis par trimestre			Régulièrement puis fréquemment pour les 12 à 16 semaines
Lipides	Tous les deux ans	Tous les 6 mois	A 3 mois puis à 5 ans			x
TA		Tous les 6 mois	A 3 mois puis par an	Chaque trimestre		x

Récapitulatif des recommandations des six consensus (78)

Recommandations ADA/APA							
	To	4 semaines	8 semaines	12 semaines	Tous les 3 mois	Annuel	Tous les 5 ans
Histoire médicale	X					X	
Poids (IMC)	X	X	X	X	X		
PO (Périmètre ombilical)	X					X	
Pression artérielle	X			X		X	
Glycémie à jeun	X			X		X	
Lipides à jeun	X			X			X

Les différents groupes proposaient des recommandations peu discordantes, néanmoins on note quelques spécificités à la lecture du tableau récapitulatif.

Pour deux groupes d'experts (Australien et ADA/APA) tous les patients devaient être suivis alors que quatre autres groupes préconisaient que le suivi soit réservé aux patients souffrant de schizophrénie.

En ce qui concerne les antipsychotiques, les groupes Mont Sinaï, australien, britannique, recommandaient un suivi pour la prescription de tout antipsychotique et les trois autres groupes le réservaient aux antipsychotiques de 2ème génération.

Les recommandations concernant le bilan biologique variaient quelque peu et en particulier pour l'hyperglycémie. Tous les groupes exigeaient la réalisation d'une glycémie à jeun lors du bilan initial, mais le groupe Mont Sinaï jugeait acceptable les glycémies capillaires en cas d'impossibilité de réalisation de la première citée.

L'utilité du dosage de l'hémoglobine glyquée était plus controversée avec les

groupes Mont Sinaï et britannique qui la recommandait mais le groupe belge était totalement opposé à sa réalisation lors du bilan initial ; elle préconisait la réalisation de l'hyperglycémie provoquée par voie orale dans ce groupe de population. Elle permettrait de dépister les états prédiabétiques. (77).

Les groupes australien et canadien proposaient l'hémoglobine glyquée HbA1C comme suivi des résultats de l'intolérance au glucose et particulièrement quand il y a plusieurs facteurs de risque du diabète.

Le groupe britannique est silencieux en ce qui concerne les autres paramètres.

Les cinq autres groupes recommandent la réalisation du bilan lipidique à jeun, la mesure du poids, du tour de taille, de l'IMC ainsi que l'obtention des données en rapport avec l'histoire familiale, personnelle médicale, la mesure de la pression artérielle.

En ce qui concerne les recommandations pour un suivi continu, on note que le groupe britannique proposait le dosage de l'HbA1C à quatre mois alors que les groupes Mont Sinaï et canadien exigeaient la recherche des signes du diabète.(78).

Quatre groupes avaient des recommandations spécifiques concernant la pesée des patients, le dosage des lipides sériques et la mesure de la pression artérielle.

Au total, bien que peu discordantes, les recommandations issues d'un consensus obtenu dans chaque groupe, révèlent des désaccords sur quelques éléments du suivi tels que la fréquence de la réalisation de certains examens biologiques, le critère à prendre en compte pour déterminer l'hyperglycémie par exemple.

En France, les recommandations sont celles fournies par l'AFSSAPS-HAS.

	TO	M1	M3	trimestriellement	Annuellement	Tous les 5 ans
Poids et IMC	X	X	X	X		
Périmètre ombilical	X					
Glycémie à jeun	X		X		X	
Bilan lipidique	X		X			X
Pression artérielle	X		X		X	

2ème PARTIE

B – L'ETUDE

B – 1 – Contexte de l'étude

Pendant de nombreuses années, dans différents services du Centre Hospitalier de JURY, j'ai participé en tant que faisant fonction d'interne, à la prise en charge de patients souffrant de maladies mentales sévères.

Ces patients sont reconnus avoir une espérance de vie réduite en raison d'une morbidité et d'une mortalité importantes liées aux maladies somatiques. Parmi celles-ci, les pathologies cardiovasculaires occupent une place de choix.

Les facteurs de risque cardiovasculaires regroupent la sédentarité, une mauvaise hygiène de vie, les conduites addictives et en particulier l'alcool-tabagisme, un faible accès aux soins, voire un recours tardif aux soins et depuis quelques années, un effet iatrogène des médicaments.

Les antipsychotiques de 2ème génération sont devenus la base du traitement de la schizophrénie et du trouble bipolaire depuis leur apparition vers les années 1990. Ces médicaments ont largement remplacé l'utilisation des antipsychotiques de 1ère génération en démontrant une efficacité au moins similaire avec peu ou pas de symptômes extrapyramidaux aux doses thérapeutiques. Cependant, les antipsychotiques de 2ème génération ont acquis une «notoriété» importante pour causer des perturbations métaboliques y compris le gain de poids.

Lutter contre cette surmortalité revient donc à prévenir les maladies cardiovasculaires en agissant sur les facteurs modifiables que sont le tabagisme, l'hygiène de vie, la sédentarité, mais aussi tenir compte des effets indésirables des médicaments à l'origine du syndrome métabolique. A cet effet, des sociétés médicales ont proposé des recommandations de suivi cardiométabolique. L'objet de cette étude a consisté à mettre en exergue les facteurs prédictifs de survenue du syndrome métabolique et de gain de poids chez ces patients, d'évaluer la mise en pratique des recommandations et d'envisager une sensibilisation en vue de l'amélioration de la prise en charge somatique.

B – 2 – Description du Centre Hospitalier de JURY

Ouvert le 16 août 1972 avec une capacité d'hébergement à l'origine de 800 lits, aujourd'hui, l'établissement dispose de 354 lits pour l'hospitalisation complète.

La répartition de ces lits est la suivante :

- 331 pour la psychiatrie adulte
- 3 pour l'unité d'hospitalisation de courte durée,
- 10 pour le service de soins aux toxicomanes(SST)
- 10 pour l'unité d'hospitalisation pour adolescents (UHA)

L'établissement comporte :

- 21 unités d'hospitalisation dont le SST (service des soins pour toxicomanes,
- l'UHA (unité d'hospitalisation pour adolescents),
- la clinique Tivoli (lits aigus et subaigus)
- et l'UHCD Psy (unité d'hospitalisation de courte durée).
- 5 places en accueil familial thérapeutique (AFT)
- 3 hôpitaux de jour extramuros : 1 pour la psychiatrie adulte : 6 places, 2 pour la psychiatrie infanto-juvénile : 27 places, 1 structure pour l'hospitalisation de nuit (Tivoli) : 6 places
- 18 structures de prise en charge ambulatoire, CMP : 12 CMP-CATTP dont 8 pour la psychiatrie adulte et 4 pour la psychiatrie infanto-juvénile.
- 1 service de psychiatre d'urgence et de liaison et réseau précarité
- 2 centres de consultations pour les pharmaco-dépendances
- 1 centre de psychogériatrie
- 2 centres d'accueil et de soins pour adolescents

Des alternatives à l'hospitalisation par la mise en place d'organisations de prise en charge thérapeutique en familles gouvernantes, en appartements protégés, transitionnels ou assimilés, mais également en famille d'accueil.

Depuis le 8 août 2011, il y a une organisation de l'établissement en pôles d'activité.

On distingue ainsi 5 pôles regroupant les anciens secteurs avec à leur tête un chef de pôle qui est un praticien hospitalier assisté d'un collaborateur.

B - 3 Méthodologie

B- 3 – 1 : La population de l'étude

Elle a été définie comme l'ensemble de patients souffrant de maladies mentales graves, hospitalisés au Centre Hospitalier de JURY du 1er janvier au 31 décembre 2010, pour lesquels un traitement antipsychotique de 2ème génération a été instauré.

B – 3 – 2 – Critères d'inclusion :

Ces critères étaient les suivants :

- patients hospitalisés au Centre Hospitalier de JURY du 1er janvier au 31 décembre 2010
- patients pour lesquels un traitement par antipsychotique de 2ème génération a été instauré pendant la même période au Centre Hospitalier de JURY
- patients hospitalisés au Centre Hospitalier de JURY pendant la même période pour un diagnostic de trouble bipolaire ou de schizophrénie.

Dans le cadre du programme médicalisé des systèmes d'information, les pathologies sont répertoriées selon des codes correspondant aux diagnostics. Le codage en usage au Centre Hospitalier de JURY est celui de la 10ème version de la classification internationale des maladies, à partir de celui-ci, 54 patients correspondaient au diagnostic de maladie mentale grave (schizophrénie F20 à F29 et trouble bipolaire F30 à F31.9). 4 patients furent retirés de la sélection initiale pour doute sur les diagnostics retenus (2 pour suspicion d'altération des fonctions supérieures et 2 pour débilité légère). Finalement, 50 patients ont été retenus pour l'étude.

B – 3 – 3 – Méthodes et limites

Il s'agit d'une étude rétrospective sur l'évaluation de la réalisation du suivi cardio métabolique de ces patients et d'une réévaluation d'un critère de la définition du syndrome métabolique.

L'évaluation initiale avait été réalisée les mois de juillet et août 2011 à partir des

données recueillies dans les dossiers médicaux. Ces données concernaient l'histoire familiale et personnelle du patient, les critères socio-démographiques (âge, sexe, statut marital, statut social...), mais surtout la pratique du bilan de recherche du syndrome métabolique selon les recommandations nationales (AFSSAPS)(79) et internationales (ADA/APA...) et selon la définition de la fédération internationale du diabète (mesures du PO, de l'IMC, de la TA ; dosages des triglycérides sériques, du HDL cholestérol, du glucose à jeun...).

La réévaluation avait ciblé la mesure de l'IMC pour chaque patient admis dans deux unités, l'une ouverte et l'autre fermée. Elle s'était déroulée de septembre 2011 à février 2012 avec des concertations régulières mensuelles comprenant un praticien hospitalier psychiatre, un médecin généraliste, deux cadres de santé, deux infirmiers et moi-même.

Cette étude ne pouvait être que rétrospective en raison du caractère rétrospectif de l'établissement d'un diagnostic précis. Afin de réduire les biais de sélection, il a été nécessaire de confirmer les prescriptions par le service informatique de la pharmacie de l'hôpital. D'autre part, l'aspect rétrospectif entraîne des limites telles que l'impossibilité d'obtenir une donnée n'existant pas dans les dossiers. Ainsi, il est regrettable de ne pas avoir des mesures du périmètre ombilical, meilleur reflet de l'adiposité abdominale. En effet, 5% de patients présentant un syndrome métabolique ont un IMC normal.(8).

B – 4 – Paramètres recueillis

Ils ont été obtenus à partir des dossiers infirmiers et médicaux. A partir de ceux-ci, un questionnaire a pu être établi.

Questionnaire de recueil des données :

- âge
- sexe
- ressources ou statut social
- statut marital
- modalités d'hospitalisation : SPDT = soins psychiatriques à la demande d'un tiers, , SPDRE = soins psychiatriques sur décision du représentant de l'Etat, SPL = soins psychiatriques libres
- motif d'hospitalisation
- durée d'hospitalisation

- nombre de séjours
- antériorité ou pas d'exposition aux antipsychotiques
- durée d'exposition aux neuroleptiques de 2ème générations
- traitement psychotrope
- association avec :
 - les neuroleptiques de 1ère génération
 - les antidépresseurs
 - les thymorégulateurs
 - les benzodiazépines
- diagnostic psychiatriques
- lieu de vie habituel
- bilan initial avant instauration de l'antipsychotique atypique
- mesure de la pression artérielle
- mesure du poids, de la taille et calcul de l'indice de masse corporelle
- bilan biologique initial
 - glycémie à jeun
 - triglycérique à jeun
 - HDL cholestérol
- autres : ECG, consultation cardiologique
- comorbidité : somatiques, conduites addictives
- existence de médecin traitant
- organisation du suivi à la sortie :
 - médecin traitant ?
 - psychiatre libéral ?
 - Centre Médico Psychologique ?

B – 5 – Analyse des résultats

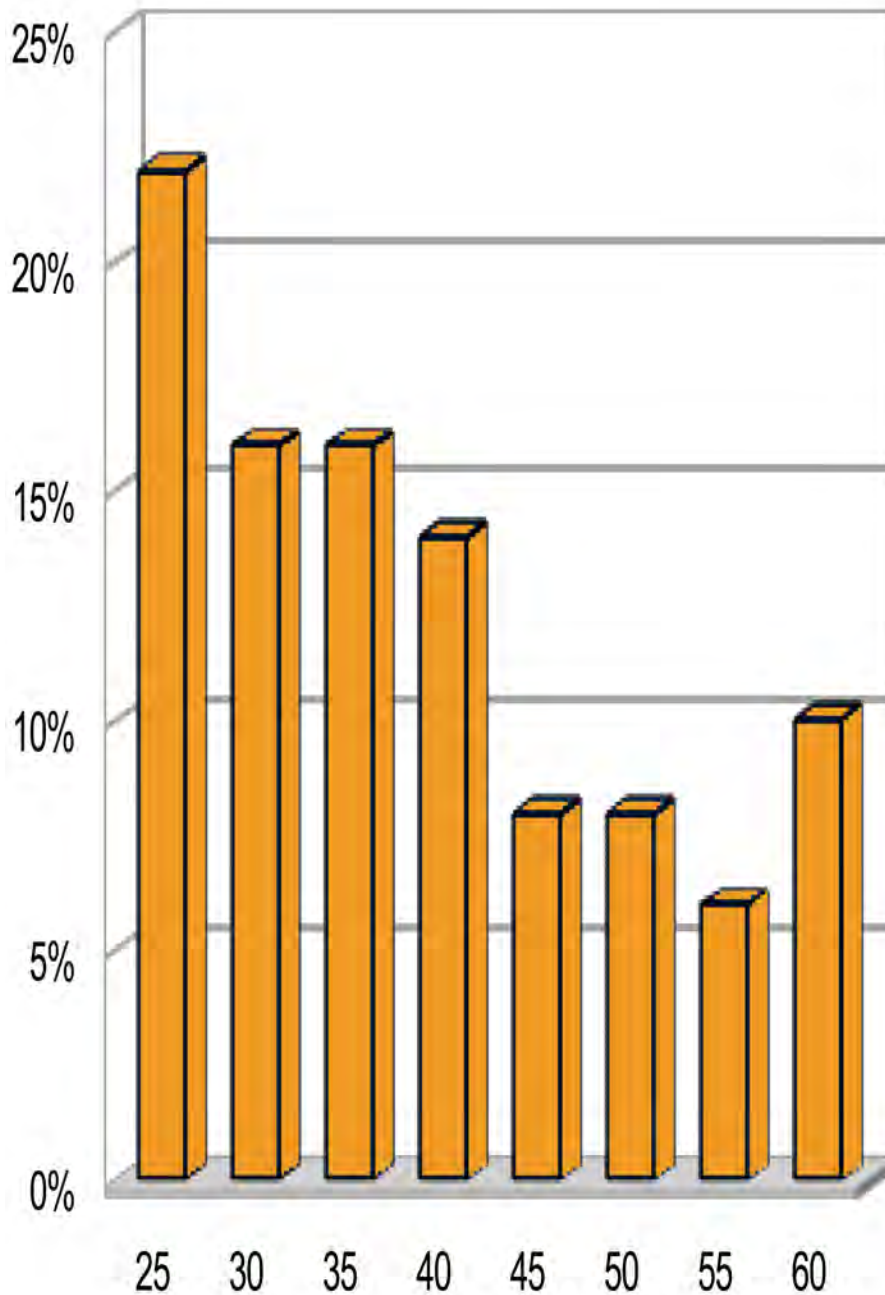
a) – Répartition par sexe :

Sur les 50 dossiers retenus, on dénombre 19 femmes pour 31 hommes, soit 38% de femmes et 62% d'hommes.

b) – Moyenne d'âge :

La moyenne d'âge de la population de l'étude est de 36 ans avec un écart type de 12 ans. Le patient le plus jeune est âgé de 20 ans, le plus âgé de 61 ans.

45 patients ont moins de 50 ans et 5 ont plus de 50 ans. Le nombre de patients hospitalisés de l'étude par tranche d'âge est représenté par le graphique ci-dessous



c)– Modalités d'hospitalisation :

Les 50 patients étaient hospitalisés selon les modalités différentes et on notait :

- 23 patients admis en hospitalisation à la demande d'un tiers (soins psychiatriques à la demande d'un tiers)
- 9 patients hospitalisés d'office (soins psychiatriques sur décision du représentant de l'Etat)
- 18 patients étaient admis en hospitalisation libre. (soins psychiatriques libres)

d) – Durée de séjour :

La durée moyenne de séjour était de 18 jours avec un écart type de 21 jours. Le séjour le plus court était de 3 jours et le plus long était de 140 jours. Cette durée de séjour ne prenait pas en compte 3 patients dont les durées de séjour dépassent des années.

e) – Nombre de séjours :

Ce nombre est variable mais la majorité des patients (29, soit 58%) étaient à leur premier séjour.

Le tableau ci-dessous résume le nombre de séjours des patients :

Nombre de séjours	Nombre de patients
1	29
2	5
3	8
4	3
5	1
6	1
Plus de 6	3

Parmi les 29 patients qui avaient été hospitalisés pour la première fois au Centre Hospitalier de JURY, on dénombrait 3 patients qui étaient admis pour la première fois en psychiatrie.

f) – Statut marital :

On dénombre 14 (28 %) patients divorcés ou séparés, 31(62%) patients étaient célibataires, 5 (10%)patients étaient fiancés ou mariés.

g) – Ressources :

Le tableau suivant montre les moyens financiers de base de chaque patient :

Ressources	Nombre de patients
RSA/RMI	10
Allocation chômage	6
Pension d'invalidé	6
AAH (Allocation Adulte Handicapé)	10
Sans ressources	7
A charge des parents	3
Salariés	5
Retraités	3

h) – Comorbidités somatiques et conduites addictives

- l'hypertension artérielle était retrouvée chez 2 patients soit 4%
- on notait un cas d'hypercholestérolémie soit 2% et un cas (2%) de bronchopneumopathie chronique obstructive.

En termes de conduites addictives, 39 patients étaient fumeurs (tabac) soit 78%, 13 consommaient de l'alcool soit 26%, 20 patients reconnaissaient l'usage du cannabis soit 40% et la cocaïne pour 5 patients soit 10%, puis les benzodiazépines pour 1 patient soit 2%.

i) – Les traitements :

Les traitements à visée somatique sont limités au COZAAR, TEMERIT, CRESTOR et le reste représente les psychotropes et parmi ceux-ci, on distingue :

- les neuroleptiques conventionnels que sont : HALDOL DECANOAS, HALDOL comprimés, LOXAPAC, NOZINAN, TERCIAN

– les thymorégulateurs : DEPAKOTE, DEPAMIDE, TEGRETOL et TERALITHE

– les antipsychotiques atypiques sont l'olanzapine, la clozapine, la rispéridone et l'aripiprazole

Tableau récapitulatif des psychotropes :

	Nombre de patients	Proportion
NEUROLEPTIQUES de 1ère génération		
cyamémazine (TERCIAN)	4	8%
loxapine (LOXAPAC)	12	24%
levopromazine (NOZINAN)	1	2%
halopéridol (HALDOL)	8 dont 3 sous la forme prolongée et 5 sous la forme comprimé	16%
NEUROLEPTIQUES de 2ème génération		
olanzapine (ZYPREXA)	18	36%
clozapine (LEPONEX)	3	6%
rispéridone (RISPERDAL)	22 dont 3 sous la forme à action prolongée ,19 sous forme comprimé	44%
aripiprazole (ABILIFY)	6	12%

La clozapine a été prescrite à 3 patients, soit 6%

l'olanzapine était retrouvée chez 18 patients, soit 36%

la rispéridone a été prescrite à 22 patients, soit 44%

l'aripiprazole a été prescrite à 6 patients, soit 12%

Il a été noté des associations neuroleptique conventionnel, antipsychotique de 2ème génération et thymorégulateur chez 2 patients, soit 4%.

8 patients, soit 16% étaient traités par une association antipsychotique atypique-thymorégulateur.

13 patients, soit 26% étaient traités par une association neuroleptique conventionnel et antipsychotique atypique.

21 patients, soit 42% étaient traités pour des troubles du sommeil des hypnotiques raccourcissant le délai d'endormissement (ZOLPIDEM, ZOPICLONE, NOCTRAN).

	Nombre de patients	Proportion
LES THYMOREGULATEURS		
Les sels de lithium (TERALITHE)	1	2%
La carbamazépine (TEGRETOL)	1	2%
Le divalproate de sodium (DEPAKOTE)	7	14%
La valpromide (DEPAMIDE)	1	2%
LES HYPNOTIQUES		
Le zolpidem (STILNOX)	2	4%
Le zopiclone (IMOVANE)	18	36%
Lacéprométazine + clorazépine + acépromazine (NOCTRAN) (retiré du marché)	2	4%
LES ANXIOLYTIQUES		
L'alprazolam (XANAX)	5	10%
LES BENZODIAZEPINES		
L'oxazépine (SERESTA)	1	2%
LES ANTIDEPRESSEURS		
L'escitalopram (SEROPLEX) ISRS	4	8%
La proxétine (DEROXAT)	3	6%

j) - Diagnostic psychiatrique :

L'étude concerne 38 patients (76%) souffrant de schizophrénie dont trois troubles schizo-affectifs (6%).

En ce qui concerne le trouble bipolaire, on note 12 patients (24%).

PATIENTS	AGE	DIAGNOSTIC
1	35	F20
2	27	F29
3	53	F30.0
4	62	F30.0
5	29	F20
6	29	F20.9
7	30	F23.0
8	35	F20.8
9	23	F28
10	36	F21
11	24	F20.1
12	55	F20.0
13	27	F20.0
14	24	F23.2
15	21	F22
16	40	F20
17	37	F31.2
18	40	F23.9
19	45	F31.4
20	45	F30.2
21	25	F23.3
22	38	F20
23	29	F23.3
24	74	F22.0
25	32	F20.0
26	24	F20.0
27	33	F23.1
28	24	F22
29	27	F24
30	31	F30.0
31	29	F20.0
32	55	F20.0
33	34	F25.1
34	48	F20.0
35	57	F30.0
36	26	F23.1
37	58	F30.0
38	25	F23.1
39	21	F20.0
40	55	F31.2
41	49	F22.0
42	28	F31.5
43	38	F20.0
44	31	F28.0
45	57	F30.2
46	22	F24
47	31	F23.1
48	39	F31.5
49	41	F25.2
50	38	F25.1

k) - Bilan du syndrome métabolique :

Le tour de taille ou périmètre ombilical n'a été réalisé. La tension artérielle a été mesurée chez 49 patients (98%).

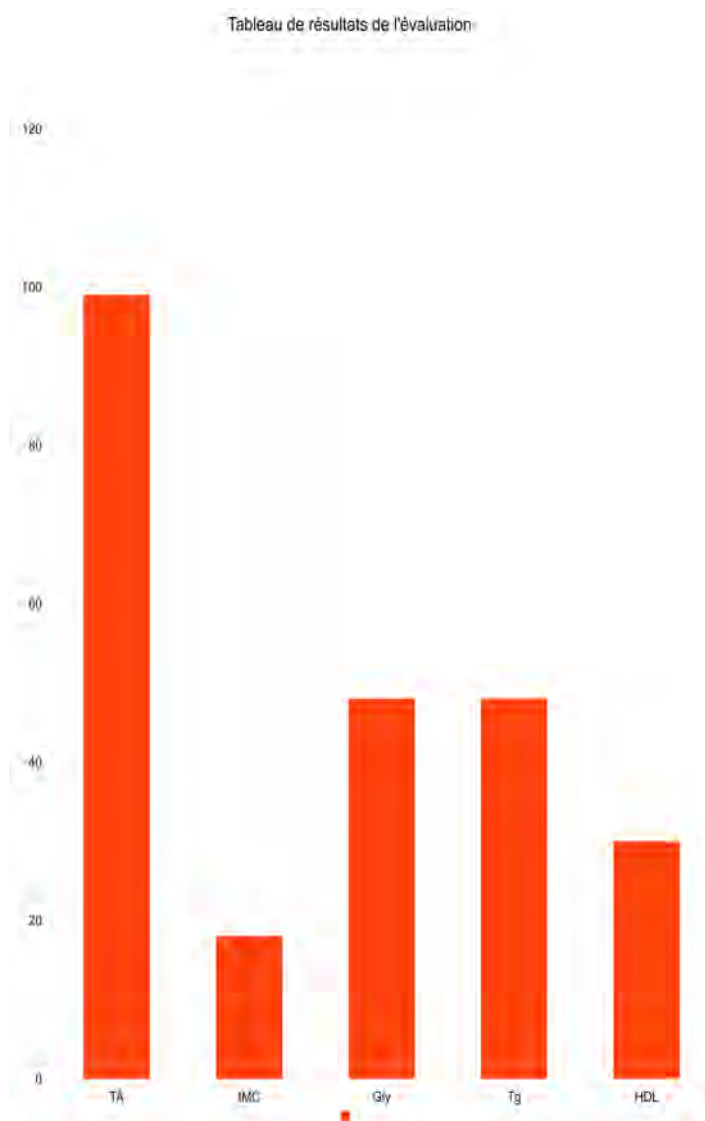
La mesure de poids a été faite chez 16 patients (32%) et celle de la taille chez 15 patients (30%).

Le calcul de l'index de masse corporelle a été réalisé chez 10 patients (20%).

En ce qui concerne le bilan biologique, les dosages suivants avaient été réalisés :

- la glycémie à jeun pour 26 patients (52%)
- la triglycéridémie à jeun pour 24 patients (48%)
- le HDL cholestérol à jeun pour 16 patients (32%)
- l'électrocardiogramme a été réalisé chez 19 patients (38%)

Tableau des résultats de l'évaluation



I) calcul de l'IMC

En septembre 2011, on dénombrait 39 admissions et le taux de calcul de l'IMC était de 100% : 13 patients (33%) en surpoids et 5 (12%) patients obèses ou extrêmement obèses.

En octobre 2011, on comptait 32 admissions et le taux de calcul de l'IMC était de 100% dont 6(18%) patients en surpoids et 5 (15%) patients obèses ou extrêmement obèses.

En novembre 2011, 35 patients étaient admis et l'IMC était calculé pour 28 (80%) dont 6 (17%) étaient en surpoids et 3 (8,5%) étaient obèses ou extrêmement obèses.

En décembre 2011, on comptait 34 patients admis et l'IMC était calculé chez 32 (94%) d'entre eux dont 14 (41%) en surpoids et 2 (5%) obèses.

En janvier 2012, 31 patients étaient admis, l'IMC a été calculé pour 31 (96%) d'entre eux dont 9 (26%) en surpoids et 1 (3%) obèse.

En février 2012, 39 patients étaient admis et l'IMC a été calculé pour 37 (95%) dont 16 (41%) étaient en surpoids.

Soit en moyenne, 35 patients par mois pour un taux moyen de calcul de l'IMC de 94,15% dont 11 personnes étaient en surpoids en moyenne et 4 patients en moyenne étaient obèses.

Tableaux montrant la réévaluation du calcul de l'IMC sur 6 mois et tableau comparatif

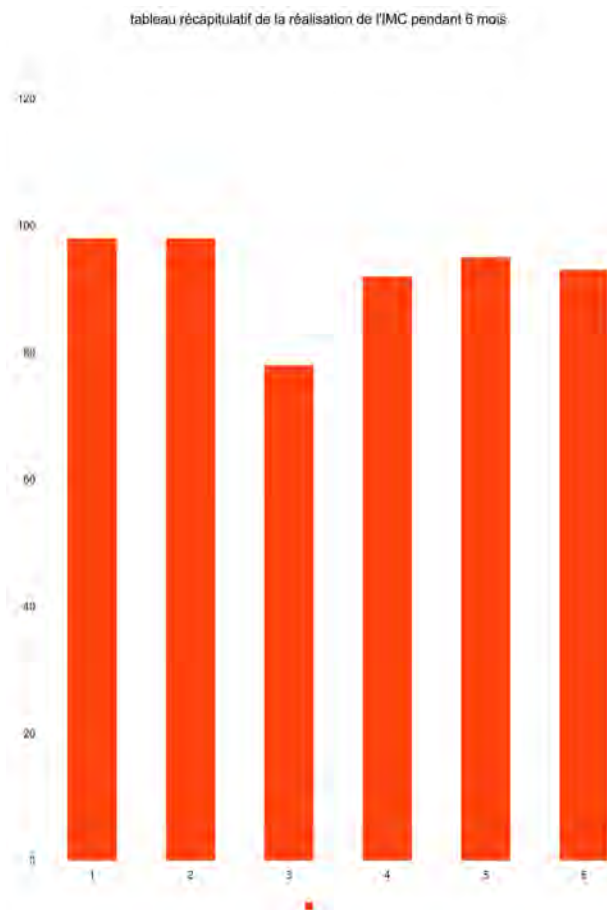
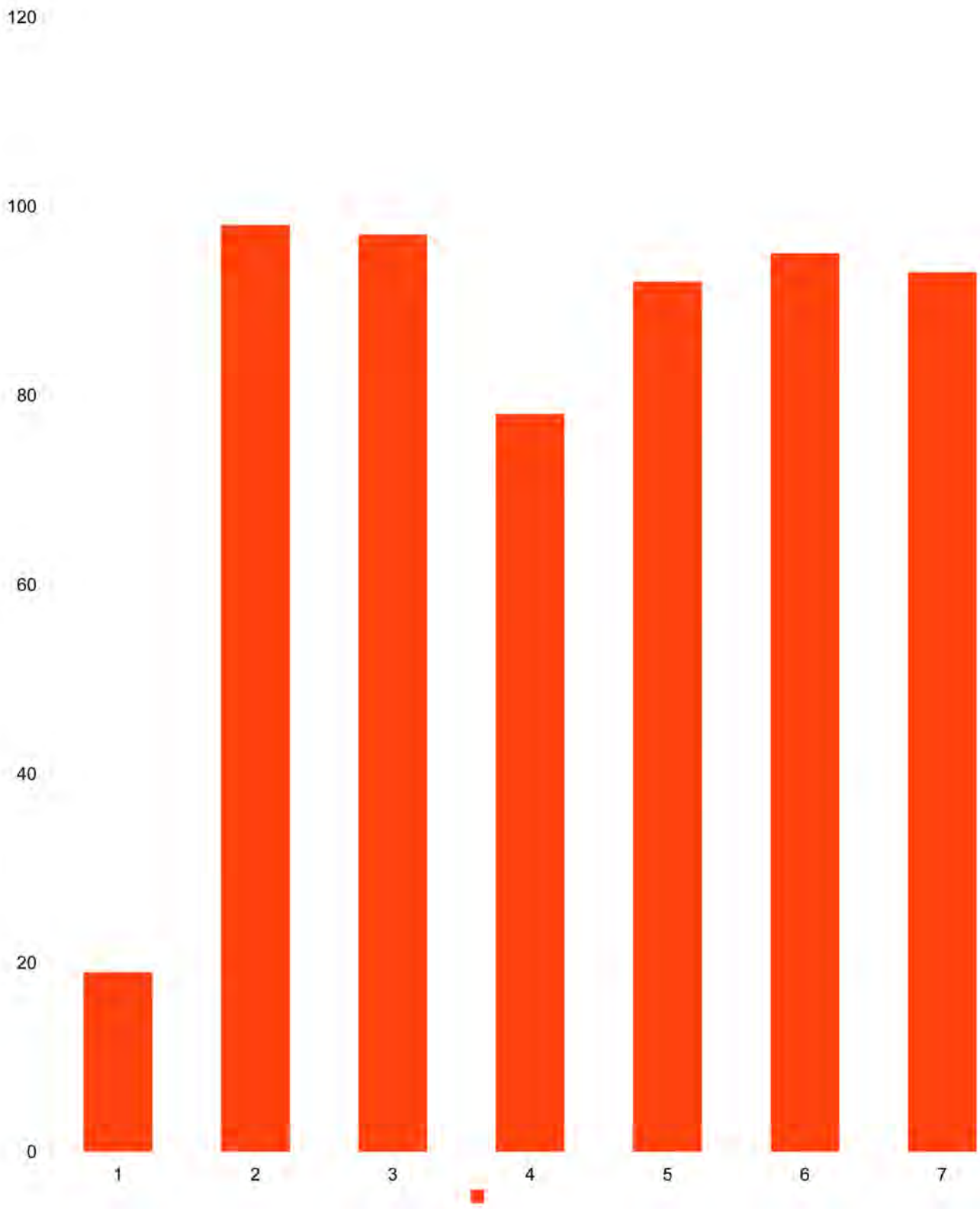


tableau comparatif évaluation -sensibilisation, réévaluation du calcul de l'IMC



3^{ème} PARTIE

C – DISCUSSION

C – 1 – Les facteurs prédictifs du gain de poids induit par des antipsychotiques

Environ 75% (63) des désordres métaboliques sont liés à la prise de poids. La mise en évidence des facteurs de risque du gain de poids revêt une importance particulière quant au choix de l'antipsychotique. L'IMC n'a été calculé que pour 10 patients (20%) et on notait parmi ceux-ci un surpoids (27,5 kg/m²) chez un patient traité par clozapine.

C – 1 – 1 – L'âge

La moyenne d'âge de cette population constitue une vulnérabilité lors du traitement antipsychotique.

La moyenne d'âge est de 36 ans pour un écart type de 12 ans – 45 patients (90%) ont moins de 50 ans.

De nombreuses études dans la littérature ont décrit cette susceptibilité de la prise de poids liée à l'âge.

Lambert et Col.,(80), dans une étude concernant des patients souffrant de schizophrénie chez des anciens combattants américains, traités pour la première fois par la clozapine, l'olanzapine, la quétrapine et la rispéridone, ont montré un important risque d'apparition de troubles métaboliques et de gain de poids chez ceux qui avaient moins de 50 ans.

Correll et col.,(18), comparant le risque relatif du syndrome métabolique des sujets souffrant de schizophrénie à celui de la population générale, ont montré que ce risque était de 5 (32,2% contre 6,5%) pour les patients âgés de 35 à 45 ans et de 27 (38% contre 14,1%) chez ceux âgés de 45 à 55ans. Ainsi, l'augmentation qui était élevée de 2,2 fois de prévalence métabolique dans la population générale âgée était diminuée à 1,2 fois de risque élevé.

Dans notre étude, le bilan complet avant instauration du traitement n'a été réalisé que pour 5 patients (10%); 2 étaient traités par clozapine, 1 par aripiprazole et 1 par olanzapine.

C- 1 – 2 – Le sexe

La vulnérabilité du sexe féminin à la prise de poids sous traitement antipsychotique reste controversée. Il existe une prépondérance du syndrome métabolique chez les femmes souffrant de schizophrénie.

Dans cette étude, on dénombre 19 femmes soit 38% de la population. Des travaux ont trouvé une corrélation entre un indice de masse corporelle élevé et le sexe féminin pour suggérer une conséquence des effets indésirables des antipsychotiques.

Ascher=Svanum et col.(81), dans une étude évaluant les effets d'un traitement par olanzapine ou halopéridol pendant six semaines, chez des patients souffrant de schizophrénie, ont noté que le gain de poids n'était pas influencé par le sexe ; par ailleurs il existait une prise de poids tant avec l'olanzapine que l'halopéridol (+ 2 kg contre 0,3 kg respectivement).

C – 1 – 3 – La nécessité d'un traitement adapté à la phase aiguë (traitement d'attaque)

Elle peut être estimée par les modalités d'admission ainsi, 19 patients (38%) étaient admis en soins psychiatriques à la demande d'un tiers (SPDT) et 9 patients (18%) étaient admis en soins psychiatriques sur décision du représentant de l'Etat (SPDRE).

Parmi les patients en SPDT, 12 (24%) étaient à leur 1^{ère} séjour, 1 (2%) était à son 2^{ème} séjour, 4 (8%) étaient à leur 3^{ème} séjour et 2 (4%) étaient à plus de 3 séjours.

Dans la littérature, c'est une phase où les antipsychotiques sont susceptibles d'un gain pondéral pour les patients.

Fagiolini et col., (82), ont trouvé que le gain de poids survenait lors de la phase d'attaque du traitement et non lors du traitement de fond ou « d'entretien ».

C- 1 – 4 – La durée d'exposition au traitement antipsychotique

La durée moyenne de séjour de la population de l'étude était de 18 jours avec un écart type de 21 jours. Le séjour le plus court était de 3 jours et le plus long de 140 jours. Cette durée est inférieure à six mois et on peut ainsi considérer que les patients recevaient

encore un traitement d'attaque.

Fagiolini et col., (83), dans une étude évaluant la prévalence de l'obésité et du changement de poids chez les patients souffrant de trouble bipolaire de type 1, ont observé une relation entre l'IMC et le risque de gain pondéral tant pendant la phase aiguë que la phase chronique. Durant la phase aiguë du traitement, les patients à l'IMC normal et en surpoids augmentaient leur poids de base alors que les obèses ne variaient pas en poids. Pendant la phase chronique, seuls les sujets à l'IMC normal semblaient gagner du poids alors que ceux en surpoids et obèses ne variaient pas.

Cette étude démontrait que le gain pondéral sous traitement antipsychotique débutait précocement pendant les premières semaines pour atteindre un plateau.

Un patient avait une durée de séjour de 140 jours, nous n'avons malheureusement pas vérifié la surveillance du poids ; cependant, aucun bilan biologique n'a été retrouvé.

C- 1 – 5 – La fréquence de réhospitalisation

Un constat s'impose :

29 patients (58%) avaient été hospitalisés pour la première fois ; le reste des patients comptait au minimum deux séjours au Centre Hospitalier de JURY.

Les séjours répétitifs représentent un facteur de risque de gain pondéral par un phénomène de récurrence des phases aiguës de la maladie nécessitant un traitement d'attaque.
(83)

Parmi les 29 patients (58%) ayant été hospitalisés une seule fois au Centre Hospitalier de JURY, 3 (6%) n'avaient jamais reçu de traitement antipsychotique et étaient donc susceptibles d'une prise de poids importante.

Dans la littérature, Tarricone et col., (84), avaient examiné 11 études rapportant les effets des antipsychotiques sur le poids corporel chez des patients schizophrènes. Ces patients n'avaient jamais été traités par des antipsychotiques. Ils avaient constaté que les valeurs moyennes de la prise de poids étaient hautement significatives dans les premières semaines de traitement. Pour eux, le gain de poids induit par les antipsychotiques apparaît précocement dès les premières semaines de traitement et continue les mois suivants.

De même, Saddichha et col., (85), dans une étude prospective randomisée en double aveugle, contrôlée pendant six semaines, avaient évalué les effets de l'Olanzapine, de la Risperidone et de l'Halopéridol sur le poids et l'indice de masse corporelle chez des patients

lors d'un premier épisode de schizophrénie. Ils ont noté que les patients traités par Olanzapine avaient le plus important gain de poids de l'ordre de 5,1kg, suivis de ceux traités par Risperidone, 4,1kg puis ceux traités par l'Halopéridol, 2,8kg.

L'augmentation mensuelle de poids est plus importante que celle donnée dans l'étude CATIE.

C- 1 – 6 – Les antipsychotiques de deuxième générations

Quatre antipsychotiques atypiques ont été prescrits à la population de l'étude et il s'agit de la Clozapine, l'Olanzapine, la Risperidone et l'Aripiprazole.

La clozapine a été prescrite à trois patients (6%), dont l'un était en surpoids avec 27,5kg/m² d'IMC.

L'olanzapine a été prescrite à 18 patients (36%)

La rispéridone quant à elle a été prescrite à 22 patients (44%)

L'aripiprazole a été enfin prescrite à 7 patients (14%)

Une abondante littérature (86), a mis en exergue le gain de poids induit par les antipsychotiques atypiques. On décrit trois groupes selon l'ampleur de l'augmentation du poids :

– la clozapine et l'olanzapine qui ont une forte capacité d'induction du gain de poids

– la quétiapine et la rispéridone qui entraînent une augmentation moyenne

– L'aripiprazole et la ziprasidone qui sont d'une augmentation faible.

– Les recherches examinant les différents effets des antipsychotiques ont montré des gains de poids mensuels moyens de :

. 2,3 kg pour l'olanzapine

. 1,7 kg pour la clozapine

. 1,8 kg pour la quétiapine

. 2,3 kg pour la zotépine

. 1 kg pour la rispéridone

. 0,8 kg pour la ziprasidone et l'aripiprazole.

Ces chiffres sont différents de ceux de l'étude CATIE qui notait des

augmentations mensuelles moyennes suivantes de poids (en phase 1) (87):

- .0;9 kg pour l'olanzapine
- . 0,225 kg pour la quétiapine
- . 0,205 kg pour la rispéridone
- . 0,1125 kg pour la ziprasidone
- . 0,056 kg pour la perphénazine

Ces différences résulteraient de l'exposition antérieure aux antipsychotiques des patients souffrant de schizophrénie dans l'étude CATIE.

C – 1 – 7 – La polythérapie

Les antipsychotiques atypiques de l'étude ont été associés à d'autres psychotropes et en particulier :

- les thymorégulateurs (lithium, carbamazépine, divalproate de sodium, valpromide)
- les antidépresseurs (paroxétine, escitalopram)
- les neuroleptiques conventionnels (cyaménazine, «loxapine »).

Huit patients (16%) étaient traités par une association antipsychotique atypique et thymorégulateur. Les thymorégulateurs sont unilatéralement connus pour induire un gain pondéral variable selon le type.

L'association antipsychotique et thymorégulateur induit aussi une prise de poids. Cependant, les différences entre les diverses associations en terme de gain de poids sont peu documentées.

Concernant les antidépresseurs, le gain de poids est le plus souvent induit par les antidépresseurs imipraminiques seuls, les inhibiteurs de la recapture sélective de la sérotonine sont souvent à l'origine d'une prise de poids modérée.

Treize patients (26%) étaient traités par une association antipsychotique atypique, neuroleptique conventionnel. Le gain de poids dans le cas de la polythérapie antipsychotique reste controversée.

Pour Correll et Col., (88 – 89), l'augmentation du syndrome métabolique est liée à la sédation importante mais pas directement à l'effet des antipsychotiques et insistaient sur l'influence du style de vie.

Misawa et Col.,(90), avaient retenu la contribution de la polythérapie antipsychotique dans la genèse des troubles métabolique et avaient décrit un syndrome prémétabolique induit en partie par cette association.

C – 1 – 8 – Le dosage et la réponse au traitements

Parmi les antipsychotiques de 2ème génération susceptibles d'augmenter le poids en fonction de la dose, on distingue essentiellement l'olanzapine et la clozapine. Dans cette étude, 18 patients (36%) étaient traités par olanzapine et 3 patients (6%) étaient traités par la clozapine. La relation entre les concentrations plasmatiques de clozapine et de l'olanzapine et les désordres métaboliques entraînent une relation de cause à effet entre le traitement antipsychotique et le poids.(87)

Concernant la réponse au traitement, elle peut se mesurer par la durée moyenne de séjour qui est relativement courte, attestant d'une réponse positive au traitement prescrit. La réponse clinique positive est aussi un facteur prédictif de gain de poids lors d'un traitement par des antipsychotiques. (91).

C – 1 – 9 – Les conduites addictives :

Une observation semble s'imposer d'emblée :

39 patients (78%) étaient consommateurs de tabac

13 patients (26%) reconnaissaient une consommation régulière d'alcool

20 autres patients de l'étude (40%) avouaient fumer du cannabis

Ces différentes substances représentent des facteurs de risque cardiovasculaires indépendamment du traitement antipsychotique. Cependant, le tabac et le cannabis peuvent influencer la prise de poids par interférence avec l'olanzapine et la clozapine.

Les études pharmacocinétiques ont démontré une clairance plus rapide de l'olanzapine et des concentrations plus faibles de clozapine et de norclozapine chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs. (92).

Des études ont aussi démontré que les fumeurs nécessitent des doses plus élevées de clozapine et d'olanzapine que les non-fumeurs.

D'autres travaux ont prouvé que les concentrations peu élevées des antipsychotiques tels que l'olanzapine et la clozapine chez les fumeurs de cannabis et de tabac, étaient dues à l'action (induction) des enzymes du cytochrome P450 1A2.93-94.

Ainsi lorsque les patients cessent de fumer, les concentrations plasmatiques de l'olanzapine et la clozapine deviendraient élevées.(92-93-94)

La prise de poids dans ces cas serait le résultat de l'augmentation des doses pour l'obtention de l'équilibre thérapeutique.

C – 1 – 10 – Le diagnostic psychiatrique :

Les diagnostics retenus de l'étude étaient ceux de la 10ème révision de la classification internationale des maladies (CIM 10).

Parmi ceux-ci, on dénombrait 38 patients (76%) souffrant de schizophrénie dont 3 (6%) de troubles schizo-affectifs. Les 12 autres patients (24%) souffraient de trouble bipolaire.

Il existe une susceptibilité de la prise de poids rapportée au diagnostic psychiatrique lors du traitement antipsychotique.

Van Winkel et Col., (95), dans une étude prospective avaient comparé une cohorte de patients souffrant de trouble bipolaire (N=112), de schizophrénie (N=503) et de trouble schizo-affectif (N=92). En comparant les désordres métaboliques dans les trois groupes de patients, ils avaient noté que ceux-ci étaient plus importants dans le groupe schizo-affectif avec une corrélation en particulier de l'IMC.

Les patients atteints de trouble schizo-affectif seraient donc plus vulnérables au syndrome métabolique que ceux souffrant de trouble bipolaire ou de schizophrénie.

C- 1 – 11 – Les facteurs génétiques :

L'index de masse corporelle, IMC, est un des reflets dans l'étude du patrimoine génétique de chaque patient. Il a été calculé pour 10 patients (20%). La valeur la moins élevée est de 18kg/m².

Dans la littérature, un index de masse corporelle peu élevé initial (avant le traitement antipsychotique), est un signe favorable à la prise de poids. Cet indice tient compte de l'IMC des parents si celui-ci est élevé, alors que l'IMC du patient avant tout traitement antipsychotique est bas, cette situation prédit une accélération du changement de l'IMC lors de la prise en charge thérapeutique antipsychotique. (95).

Selon une étude (96), l'IMC bas au début du traitement ne saurait prédire l'ampleur finale de l'augmentation du poids du corps, mais une accélération de la prise de poids initiale. En outre, l'association des caractéristiques des parents (IMC...), le jeune âge, le sexe féminin, un IMC prémorbide élevé, sont considérés comme des cofacteurs essentiels dans la prédiction du gain pondéral corporel.

C-2 – L'évaluation-réévaluation

C- 2 – 1 – L'évaluation

Elle avait concerné la réalisation des critères du syndrome métabolique pour chaque patient de l'étude. Les résultats rapportaient une mesure de la pression artérielle chez 49 patients soit 98%. Le calcul de l'IMC avait été fait pour 10 patients soit 20%. En ce qui concerne les dosages de la glycémie, de l'HDL cholestérol et des triglycérides sériques, ceux-ci avaient été réalisés pour 26 patients (52%), 16 patients (32%), 24 patients (48%) respectivement.

Ces résultats montrent que la mesure de la pression artérielle est faite pour pratiquement tous les patients sauf 1 à l'instauration du traitement antipsychotique.

En ce qui concerne la glycémie, l'hypertriglycéridémie et l'HDL cholestérol, l'IMC, il y a encore des efforts à fournir. Cependant, bien qu'insuffisants, ces résultats sont meilleurs que ceux obtenus par Barnes et Col., (97) dans un audit britannique de dépistage des effets indésirables métaboliques des antipsychotiques chez 1966 patients en 2005. L'audit avait révélé les taux suivants :

- 26% pour la mesure de la pression artérielle, soit 4 fois moins
- 17% pour le calcul de l'IMC
- 28% pour le dosage du glucose plasmatique
- 22% pour le bilan lipidique.

S'agissant de cette étude et en prenant pour définition celle de la Fédération Internationale du diabète, aucun patient ne remplissait les critères de la définition du syndrome métabolique.

On notait cependant des valeurs anormales de l'un ou l'autre critère par patient. Ainsi, un cas d'hypertension artérielle ont été retrouvés, néanmoins l'une des explications du nombre peu élevé d'hypertension artérielle, pourrait être la jeunesse de la population de l'étude sans oublier l'effet hypotenseur de certains neuroleptiques.

Pour l'IMC, un cas de surpoids sur les 10 patients pour lesquels le calcul avait été fait.

Aucun cas d'hyperglycémie ou de HDL cholestérol bas n'avait été observé.

Pour l'hyperglycémie on retenait 4 cas parmi les dosages réalisés.

Afin d'améliorer la qualité du dépistage, le critère le moins souvent réalisé a été choisi pour une réévaluation.

C- 2 – 2 – La réévaluation du calcul de l'IMC

Elle a été réalisée pendant six mois, on a noté une nette amélioration avec le taux de calcul de l'IMC passant de 20 à 94,29%. Pour ce faire, un mélange d'approches avait été adopté pour influencer le comportement des professionnels de la santé impliqués. Ce travail a débuté par la comparaison des résultats de l'évaluation avec ceux attendus et ceci est souvent considéré comme étant la stratégie la plus efficace.

A partir des réunions interactives, les recommandations ont pu être exposées ainsi que leur but. Les obstacles au calcul de l'IMC ont pu être mis en évidence.

Tous les patients admis pendant la période de six mois et dont le poids et la taille étaient mesurés étaient connus sans tenir compte du traitement.

Les mesures correctives avaient consisté en la sensibilisation du personnel soignant par l'intermédiaire des cadres de santé, la direction des soins, la traçabilité du disque de calcul de l'IMC et du mètre ruban (tour de taille). L'autre mesure concernait l'alerte à la prescription de tout antipsychotique que l'on pourrait inscrire dans le tableau de charge du

dossier informatisé.

L'un des objectifs de cette réévaluation était la généralisation dans toutes les unités d'admission et la mise à disposition des outils.

Un outil d'amélioration était la mise sur le portail du calcul de l'IMC permettant l'inscription par le personnel soignant de la valeur de l'IMC facilitant ainsi la prise en compte de cette valeur par le prescripteur. Dans un dernier temps, les outils devaient être mis à la disposition de tout l'établissement.

Le calcul de l'IMC n'était pas réalisé en fonction du sexe ou de l'éthnie. L'amélioration du calcul de l'IMC lors de la réévaluation est évidente et elle présente l'avantage de pouvoir cibler certains patients lors de la prescription des antipsychotiques en général et des antipsychotiques atypiques en particulier.

Ainsi, pendant les six mois de la réévaluation, on avait noté en moyenne 11 personnes en surpoids et 4 autres obèses, ce qui pouvait représenter une cible pour le dépistage du syndrome métabolique et appeler à une grande vigilance lors de la prescription d'antipsychotiques atypiques.

C – 2 – 3 – Les autres critères du syndrome métabolique

a – le tour de taille :

Il n'a été mesuré pour aucun patient de l'étude. Elle est un marqueur de l'obésité abdominale. Associé à la concentration plasmatique des triglycérides, le tour de taille constitue la cible thérapeutique clé pour identifier et prendre en charge les patients avec syndrome métabolique. (7)(108).

b – l'hypertension artérielle :

La mesure de la pression artérielle a été faite chez tous les patients, soit 98%, sauf un. On dénombrait 2 cas d'hypertension (4%) avérés et traités, 2 valeurs instantanées (4%) supérieures à la valeur de référence, c'est à dire $\geq 130/80$ mmHg et chez 13 patients (26%) on retrouvait une pression artérielle systolique de 130 mmHg.

Rappelons que ce nombre peu élevé de cas d'hypertension peut s'expliquer par le caractère « dynamique » de la pression artérielle pendant le nyctémère, l'effet hypotenseur des neuroleptiques et la relative jeunesse de la population de l'étude.

Dans la littérature, on constate que le taux de réalisation de la mesure de la tension

artérielle chez les anglo-saxons lors des audits et reaudits (102-103-104), est peu élevé par rapport à celui de l'étude. Cette différence serait probablement liée au fait que les patients dans les audits à notre disposition étaient réalisés chez des patients non hospitalisés.

Du point de vue psychopathologique, l'hypertension artérielle est la conséquence de l'hyperinsulinisme, ce qui tendrait à expliquer dans une moindre mesure le nombre relativement peu élevé de cas d'hypertension artérielle qui survient tardivement dans la chronologie des anomalies du syndrome métabolique. (100).

c- l'hyperglycémie :

Dans cette étude, la glycémie a été réalisée pour 26 patients (52%), soit un peu plus de la moitié de la population. Aucun cas de diabète ou de simple hyperglycémie n'était retrouvé. Cependant, plusieurs patients présentaient des facteurs favorables à la survenue d'une hyperglycémie.

3 patients (6%) étaient traités par clozapine à des posologies quotidiennes de 250 mg, 275 mg et 450 mg

18 patients (36%) ont été traités par olanzapine à des posologies journalières de 20 mg, 15mg et 10 mg pour 14 (28%), 2 (4%) et 2 (4%) patients respectivement.

Quant à la rispéridone, elle a été administrée à 19 patients (38%) sous la forme injectable à action prolongée à 3 patients et à 16 patients sous la forme orale et à des posologies quotidiennes de 2 mg pour 1 patient, 4 mg pour 6 patients, 5 mg pour 1 patient, 6 mg pour 3 patients, 8 mg pour 2 patients, 9 mg pour 1 patient et 10 mg pour 1 dernier patient.

Dans la littérature, la clozapine et l'olanzapine sont le plus souvent inducteurs de l'hyperglycémie et du diabète.(105-106).

La rispéridone est aussi incriminée dans la survenue de l'hyperglycémie et du diabète.

Les antipsychotiques induisent le diabète avec une grande variabilité. Pour Koro et col., (105), l'olanzapine a 4,2 fois le risque d'un antipsychotique conventionnel d'induire le diabète et 5,8 fois sans traitement. En ce qui concerne la rispéridone, ce risque est modéré et de l'ordre de 1,6 fois celui d'un antipsychotique conventionnel et 2,2 fois sans traitement.

Cette hyperglycémie et ce diabète induits ne sont pas irréversibles, ils disparaissent à l'arrêt du traitement. (105).

La durée moyenne de séjour de la population de l'étude est de 20 jours avec un écart type de 21,8. Dans la littérature, le diabète tend à survenir dans les premiers mois de traitement.

Une méta analyse de 45 cas publiés de diabète de novo et d'acidocétose au cours d'une période de 21 ans, avait trouvé la plus forte augmentation des cas de diabète dans les trois premiers mois après l'instauration du traitement antipsychotique. (106).

Le mécanisme physiopathologique de cette hyperglycémie est double, d'une part lié au gain du poids mais aussi à l'action directe de certains traitements comme la clozapine et l'olanzapine par blocage des récepteurs muscariniques M3.

L'aripiprazole est peu ou pas incriminé dans la survenue de l'hyperglycémie et du diabète.

La polythérapie qui associe antipsychotique conventionnel aux antipsychotiques atypiques ou l'association des antipsychotiques atypiques avec des thymorégulateurs ou avec des antidépresseurs, entraînent des gains de poids à l'origine des perturbations métaboliques parmi lesquelles l'hyperglycémie. Le dépistage précoce de l'hyperglycémie est donc une priorité pour les patients souffrant de maladie mentale sévère et de surcroît traités par antipsychotiques atypiques.

En France, les recommandations élaborées par SARAVANE et col., (109) ainsi que celles de l'AFSSAPS (78) préconisent la réalisation d'une glycémie à jeun à l'instauration du traitement antipsychotique.

RECOMMANDATIONS FRANCAISES^o : Saravane et al						
	TO	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Trimestrielle	Annuelle
Histoire Personnelle familiale	X					X
Poids et IMC	X	X	X	X	X	X
Périmètre abdominal	X	X				X
Glycémie A jeun	X			X		X
Evaluation d'une anomalie lipidique	X			X		X
ECG^{oo}	X	X				X
Pression artérielle	X			X		X

^o la fréquence des intervalles peut être plus rapprochée en fonction des données cliniques

^{oo} un ECG de base est fortement recommandé et le contrôle dépend des facteurs primaires de risque cardiovasculaire

D'autres recommandations européennes et belges préconisent des outils de dépistage précoce du diabète et des états prédiabétiques en réalisant l'épreuve de charge orale en glucose. Elle constituerait la méthode de référence pour le dépistage précoce des anomalies glycémiques. (109).

d)- les dyslipidémies :

Dans cette étude, aucun patient ne présentait un HDL cholestérol bas.

En ce qui concerne les triglycérides, 4 patients (8%) avaient des valeurs au dessus de la normale. Parmi ceux-ci, 3 étaient traités par olanzapine à la posologie quotidienne de 20 mg et le dernier était sous rispéridone à la posologie de 4 mg par jour.

De nombreux articles de la littérature décrivent les effets indésirables des antipsychotiques et ceux de 2ème génération en particulier. Parmi ceux les plus souvent incriminés, on retient l'olanzapine et la clozapine.

L'hypertriglycéridémie est corrélée directement au gain de poids. (106).

Koro et Col. (105), n'ont pas trouvé l'association hypertriglycéridémie avec la rispéridone. L'association tour de taille, triglycéridémie, HDL cholestérol est un indicateur du risque cardiovasculaire et en particulier coronarien. Dans notre étude, pour 19 patients (38%), un ECG a été réalisé pour tenir compte du risque de coronaropathie. De nombreuses études ont identifié l'association tour de taille, rapport triglycérides sur HDL cholestérol ou BMI comme marqueur prédictif du syndrome métabolique avec une bonne sensibilité et spécificité.(99).

C- 3 – Prise en charge somatique et aspects sociaux

C – 3 – 1 – Prise en charge somatique :

Longtemps reléguée au second plan, la prise en charge somatique des patients hospitalisés en psychiatrie fait l'objet d'une attention particulière récente. Depuis, sur la base de nombreuses études françaises et internationales, les autorités sanitaires ont édicté un certain nombre de recommandations visant à améliorer la prise en charge somatique des patients (SROS3) 3ème schéma régional d'organisation des soins.

Au Centre Hospitalier de JURY, la prise en charge somatique est assurée par deux praticiens hospitaliers (médecine générale). Leur intervention prend en compte tous les

besoins du patient que sont le bilan somatique, les examens complémentaires, les traitements médicaux et la coordination entre les professionnels des différents secteurs d'activité.

En pratique, les interventions les plus fréquentes concernent les bilans d'admission et viennent ensuite des appels des unités pour des doléances somatiques diverses et variées.

S'agissant du bilan du suivi cardiométabolique, se pose la question de la surveillance des anomalies métaboliques.

Au Centre Hospitalier de JURY, il n'y a que deux médecins généralistes pour 354 lits auxquels s'ajoutent 11 autres à la Clinique Tivoli. En 2011, on notait une file active de 8909 adultes. Le deuxième problème posé relève de la difficulté de savoir dans quelle optique le bilan a été demandé. Certains auteurs préconisent que le bilan soit demandé par le médecin traitant.

Quant à la réalisation du bilan par le médecin traitant, cette proposition est discutable car les effets indésirables surviennent dès les premières semaines de traitement, donc plutôt au décours de l'hospitalisation.

Dans cette étude, 45 patients (90%) avaient un médecin traitant. 7 patients (14%) étaient suivis par un psychiatre libéral. 27 autres patients (54%) avaient des suivis ultérieurs au Centre médico Psychologique.

Deux remarques sont à noter concernant l'étude :

– si 90% des patients déclaraient avoir un médecin traitant, très souvent le psychiatre est le seul interlocuteur du patient.

– En ce qui concerne le bilan métabolique, on constate qu'il a été réalisé de manière complète pour 3 patients traités par clozapine, car il existe un protocole à l'initiative de la pharmacie, exigeant un bilan complet avant instauration du médicament.

Par ailleurs, on constate que tout bilan prescrit est réalisé par l'équipe paramédicale, un outil de suivi métabolique calqué sur les recommandations apparaît pouvoir résoudre quelques difficultés. (cf fiche de suivi des paramètres métaboliques en annexe).

D'autre part, la loi du 5 juillet 2011 (101) qui exige un examen somatique pour des patients hospitalisés sous contrainte est un outil d'amélioration du suivi ; on peut néanmoins regretter l'exclusion des patients hospitalisés en cure libre.

La maladie mentale est aussi à l'origine des aspects sociaux qui contribuent à un état de santé précaire pour le patient.

C- 3 – 2 – Aspects sociaux

La population de l'étude présente de nombreux aspects de fragilité.

Les revenus :

- 31 patients (62%) avaient un revenu précaire (RSA, RMI, AAH, allocation de chômage)
- 13 patients (26%) étaient à la charge de leurs parents
- 6 seulement (12%) avaient une activité salariée
- 2 patients (4 %) étaient sous curatelle-rente.

Le lieu de vie :

- 17 patients (34%) vivaient en foyer
- 20 patients (40%) étaient autonomes et vivaient en appartement
- 7 patients (14%) vivaient chez leurs parents
- 6 patients (12%) étaient en concubinage
- S'agissant du statut marital, on notait 32 patients (64%) célibataires
- 14 patients (28%) divorcés ou en instance de divorce
- 4 patients (8%) mariés ou fiancés

En terme de conduites addictives, on retrouvait :

- 37 patients (74%) de fumeurs (tabac)
- l'alcool était consommé par 14 patients (28%)
- le cannabis par 20 patients (40%)
- la cocaïne pour 5 (10%) d'entre eux
- les benzodiazépines pour 1 patient (2%)

Tous ces critères fragilisent le patient, expliquent la surmortalité liée aux maladies mentales sévères. Ils ne sont pas directement en cause dans le syndrome métabolique induit par les antipsychotiques mais il s'agit de facteurs de confusion.

CONCLUSION

Cette étude porte sur 50 patients souffrant de maladies mentales sévères (schizophrénie, trouble bipolaire), hospitalisés au Centre Hospitalier de JURY au cours de l'année 2010 et pour lesquels un traitement par antipsychotique atypique avait été instauré.

L'objet de cette étude était de mettre en évidence les efforts de prévention cardiovasculaire à fournir en direction de ces patients dont les facteurs de risque sont plus nombreux que ceux de la population générale.

Bien que la recherche d'un syndrome métabolique soit satisfaisante au Centre Hospitalier de JURY par rapport à certains audits et ré-audits internationaux, l'application des recommandations reste à optimiser car ce sont des populations fragilisées par des facteurs génétiques, inhérents à la maladie, l'environnement. La prévention cardiovasculaire qui a donné des résultats probants pour la population générale reste à un bas niveau par rapport à ces populations.

Cependant, la sensibilisation, la motivation, la formation et la communication entre les divers intervenants autour du patient, sont des pistes pour l'amélioration. Bien que restrictive, la circulaire de juillet 2011 apporte aussi un motif de satisfaction avec la garantie d'un bilan somatique.

ANNEXES

ANNEXE 1
EVALUATION

EVALUATION

Patient	age	durée séjour	IMC
1	23	7	
2	21	21	
3	39		27,5
4	54	38	
5	35	24	
6	23	11	21,6
7	33	12	
8	24	30	
9	20	6	
10	31	8	
11	31	19	
12			
13	24	24	
14	37	10	
15	39	8	
16	24	27	
17	22	11	
18	40	19	
19	44	20	21,7
20	36	13	
21	40	10	
22			
23	24	3	
24	39	15	
25	26	8	
26	31	50	23
27	56	8	
28	21	10	
29	38		22,7
30	28	8	
31	54	140	23,3
32	48	3	
33	21	3	18
34	46	5	
35	55	3	
36	26	13	
37	32	26	
38	47		22,2
39	57	15	
40	26	15	
41	44	12	
42	25	10	20,7
43	34	15	
44	58	4	
45	29	12	
46	28	8	
47	28	36	
48	34	28	
49	61	30	
50	45	7	

Moyenne : 36 18 22
 écart type: 12 21 2,51

Taux de calcul IMC:

20,00%

ANNEXE 2

REEVALUATION du calcul de l'IMC sur 6 mois

REEVALUATION du CALCUL de l'IMC sur 6 mois

30/09/11

Patient	Poids	Taille	IMC
1	62	1,71	21,2
2	40	1,44	19,29
3	50	1,6	19,53
4	93	1,83	27,77
5	60	1,73	20,05
6	55	1,72	18,59
7	52	1,6	20,31
8	66	1,6	25,78
9	70	1,57	28,4
10	96	1,71	32,83
11	83	1,71	28,38
12	59	1,66	21,41
13	60	1,52	25,97
14	61	1,6	23,83
15	86	1,75	28,08
16	83	1,78	26,2
17	70	1,72	23,66
18	56	1,72	18,93
19	60	1,57	24,34
20	80	1,62	30,48
21	71	1,7	24,57
22	72	1,59	28,48
23	85	1,85	24,84
24	70	1,6	27,34
25	51	1,58	20,43
26	80	1,69	28,01
27	73	1,67	26,18
28	131	1,79	40,89
29	115	1,91	31,52
30	95	1,65	34,89
31	60	1,68	21,26
32	64	1,67	22,95
33	54	1,72	18,25
34	44	1,66	15,97
35	84	1,69	29,41
36	80	1,76	25,83
37	88	1,78	27,77
38	80	1,78	25,25
39	79	1,9	21,88

Taux de calcul IMC: **100,00%**

31/10/11

Patient	Poids	Taille	IMC
1	116	1,74	38,31
2	83	1,78	26,2
3	61	1,74	20,15
4	70	1,71	23,94
5	65	1,62	24,77
6	65	1,45	30,92
7	43	1,63	16,18
8	57	1,75	18,61
9	81	1,74	26,75
10	81	1,69	28,36
11	65	1,68	23,03
12	133	1,68	47,12
13	71	1,82	21,43
14	80	1,78	25,25
15	49	1,75	16
16	54	1,68	19,13
17	53	1,62	20,2
18	60	1,7	20,76
19	70	1,76	22,6
20	49,5	1,63	18,63
21	63	1,76	20,34
22	61	1,76	19,69
23	73	1,74	24,11
24	60	1,7	20,76
25	102	1,71	34,88
26	86	1,52	37,22
27	68	1,76	21,95
28	90	1,57	36,51
29	90	1,77	28,73
30	51	1,61	19,68
31	75	1,63	28,23
32	73	1,6	28,52

Taux de calcul IMC: **100,00%**

30/11/11

Patient	Poids	Taille	IMC
1	non fait	non fait	non fait
2	55	1,63	20,7
3	non fait	non fait	non fait
4	non fait	non fait	non fait
5	92	1,74	30,39
6	120	1,75	39,18
7	non fait	non fait	non fait
8	non fait	non fait	non fait
9	121	1,74	39,97
10	60	1,64	22,31
11	63	1,68	22,32
12	non fait	non fait	non fait
13	81	1,69	28,36
14	75	1,76	24,21
15	80	1,8	24,69
16	75	1,82	22,64
17	65	1,6	25,39
18	56	1,55	23,31
19	70	1,72	23,66
20	non fait	non fait	non fait
21	74	1,76	23,89
22	60	1,5	26,67
23	73	1,65	28,81
24	55	1,67	19,72
25	67	1,7	23,18
26	50	1,6	19,53
27	56	1,52	24,24
28	65	1,65	23,88
29	74	1,76	23,89
30	76	1,8	23,46
31	48	1,74	15,85
32	68	1,67	24,38
33	82	1,74	27,08
34	72	1,7	24,91
35	76	1,65	27,92

Taux de calcul IMC: **80,00%**

31/12/11

Patient	Poids	Taille	IMC
1	non fait	non fait	non fait
2	non fait	non fait	non fait
3	73	1,68	25,86
4	48	1,64	17,85
5	85	1,82	25,66
6	68	1,75	22,2
7	55	1,67	19,72
8	85	1,65	31,22
9	65	1,78	20,52
10	67	1,8	20,68
11	67	1,54	28,25
12	55	1,5	24,44
13	72	1,7	24,91
14	80	1,64	29,74
15	60	1,5	26,67
16	75	1,67	26,89
17	69	1,7	23,88
18	71	1,76	22,92
19	68	1,71	23,26
20	82	1,75	26,78
21	65	1,67	23,31
22	60	1,55	24,97
23	75	1,69	26,26
24	80	1,8	24,69
25	86	1,69	30,11
26	80	1,72	27,04
27	76	1,76	24,54
28	80	1,7	27,68
29	74	1,73	24,73
30	66	1,57	26,78
31	70	1,6	27,34
32	67	1,54	28,25
33	70	1,56	28,76
34	75	1,76	24,21

Taux de calcul IMC: 94,00%

31/01/12

Patient	Poids	Taille	IMC
1	90	1,79	28,09
2	73	1,63	27,48
3	71	1,83	21,2
4	84	1,78	26,51
5	100	1,65	36,73
6	79	1,86	22,84
7	59	1,6	23,05
8	83	1,69	29,06
9	54	1,68	19,13
10	non fait	non fait	non fait
11	71	1,72	24
12	40	1,57	16,23
13	73	1,75	23,04
14	57	1,7	19,72
15	64	1,71	21,89
16	69	1,63	25,97
17	60	1,95	15,78
18	47	1,64	17,47
19	69	1,72	23,32
20	73	1,63	27,48
21	55	1,57	22,31
22	75	1,8	23,15
23	68	1,75	22,2
24	60	1,57	24,34
25	56	1,53	23,92
26	70	1,68	24,8
27	74	1,7	25,61
28	54	1,49	24,32
29	80	1,7	27,68
30	74	1,69	25,91
31	62	1,62	23,62

Taux de calcul IMC: **96,77%**

29/02/12

Patient	Poids	Taille	IMC
1	78	1,68	27,64
2	75	1,75	24,49
3	non fait	non fait	non fait
4	90	1,79	28,09
5	69	1,53	29,48
6	68	1,85	19,87
7	67	1,85	19,58
8	66	1,82	19,93
9	73	1,82	22,04
10	60	1,5	26,67
11	non fait	non fait	non fait
12	62	1,52	26,84
13	65	1,55	27,06
14	75	1,75	24,49
15	77	1,69	26,98
16	69	1,7	23,88
17	59	1,5	26,22
18	80	1,7	27,68
19	70	1,69	24,51
20	69	1,65	25,34
21	60	1,56	24,65
22	56	1,49	25,22
23	72	1,72	24,34
24	65	1,6	25,39
25	54	1,64	20,08
26	62	1,57	25,15
27	76	1,72	25,69
28	56	1,6	21,88
29	69	1,7	23,88
30	67	1,66	24,31
31	75	1,82	22,64
32	62	1,7	21,45
33	57	1,57	23,12
34	70	1,8	21,6
35	61	1,5	27,11
36	60	1,49	27,03
37	70	1,72	23,66
38	75	1,82	22,64
39	73	1,75	23,84

Taux de calcul IMC:

95,00%

ANNEXE 3

Classification CIM 10

Schizophrénie - trouble bipolaire

Schizophrénie :

On distingue des formes cliniques fréquentes et d'autres moins habituelles et les codes de ces diagnostics vont de F20.0 à F 29 .

F20.0 : La schizophrénie paranoïde

C'est la forme la plus fréquente de schizophrénie dans la majeure partie du monde .Le tableau clinique se caractérise essentiellement par la présence d'idées délirantes relativement stables , souvent de persécution ,habituellement accompagnées d'hallucinations , en particulier auditives ,et d'autres anomalies de perception

F20.1 : La schizophrénie hébéphrénique

Elle est caractérisée par la présence au premier plan d'une perturbation des affects ; les idées délirantes et les hallucinations sont passagères et fragmentaires ,le comportement irresponsable et imprévisible ;il existe fréquemment un maniérisme .La pensée est désorganisée et le discours décousu et incohérent

F20.2 :La schizophrénie catatonique

Elle est essentiellement caractérisée par des perturbations psychomotrices importantes , pouvant aller d'un extrême à un autre : hyperkinésie ou stupeur , obéissance automatique ou négativisme . Des attitudes imposées ou des postures catatoniques peuvent être maintenues pendant une période prolongée

F20.3 :La schizophrénie indifférenciée

Ce sont des états répondant aux critères généraux de la schizophrénie , mais ne correspondant à aucune des formes cliniques décrites ci-dessus , où répondant simultanément aux critères de plusieurs de ces formes , sans prédominance nette d'un groupe déterminé de caractéristiques diagnostiques ...

F20.4 : La dépression post schizophrénique

Episode dépressif ,éventuellement prolongé , survenant au décours d'une maladie schizophrénique .certains symptômes schizophréniques doivent encore être présents ,mais ne dominant pas le tableau clinique .Les symptômes schizophréniques qui persistent peuvent être positifs ou négatifs ...

F20.5 La schizophrénie résiduelle

Stade chronique de l'évolution d'une maladie schizophrénique ,avec une progression nette à partir du début jusqu'à un stade tardif de l'évolution caractérisé par des symptômes négatifs durables mais pas obligatoirement irréversibles

F20.6 La schizophrénie simple

Trouble peu fréquent caractérisé par la survenue insidieuse et progressive de bizarreries du comportement ,d'une incapacité à répondre aux exigences de la vie en société et d'une diminution globale des performances . On ne met pas en évidence d'idées délirantes ni d'hallucinations , et le trouble n'est pas aussi manifestement psychotique que les formes catatoniques et hébéphréniques de la schizophrénie ...

F20.8 Autres formes de schizophrénie

Le trouble schizophréniforme

La schizophrénie cénestopathique

F20.9 Schizophrénie sans précision

F21 Le trouble schizotypique

C'est un trouble caractérisé par un comportement excentrique et des anomalies de la pensée et des affects , ressemblant à celles de la schizophrénie manifeste ou caractéristique à ;un moment quelconque de l'évolution .Sans qu'il existe de perturbation dominante ou typique de ce trouble

F22.0 Le trouble délirant

Groupe de troubles caractérisé par la survenue d'une idée délirante unique ou d'un ensemble d'idées délirantes apparentées habituellement persistantes ,durant parfois toute la vie .Le

contenu de l'idée ou des idées délirantes est très variable .Il s'agit souvent des idées délirantes de persécution , hypochondriaques ou de grandeur , mais il peut s'agir aussi des idées délirantes de revendication ou de jalousie

F22.8 Autres troubles délirants persistants

C'est une catégorie résiduelle de troubles délirants persistants , ne répondant pas aux critères d'un trouble délirant . A y inclure les troubles dans lesquels l'idée ou les idées délirantes sont accompagnées d'hallucinations auditives persistantes à type de voix ou de symptômes schizophréniques ne répondant pas aux critères de la schizophrénie ...

F22.9 Trouble délirant persistant sans précision

F23.0 Le trouble psychotique aigu polymorphe sans symptômes schizophréniques

C'est un trouble psychotique aigu comportant des hallucinations ,des idées délirantes ou des perturbations des perceptions , manifestes mais très variables , changeant d'un jour à l'autre .Il existe souvent un bouleversement émotionnel s'accompagnant de sentiments intenses et passagers de bonheur et d'extase , d'anxiété ou d'irritabilité

F23.1 Trouble psychotique aigu polymorphe avec symptômes schizophréniques

Trouble psychotique aigu caractérisé par la présence du tableau clinique polymorphe et instable mais comportant par ailleurs certains symptômes typiquement schizophréniques présents de façon régulière ...

F23.2 Trouble psychotique aigu d'allure schizophrénique

Trouble psychotique aigu ,caractérisé par la présence de symptômes psychotiques relativement stables ,répondant aux critères de la schizophrénie mais persistant moins d'un mois . Le trouble peut s'accompagner d'une variabilité ou d'une instabilité émotionnelle modérée ,mais nettement moins importante que dans le trouble psychotique aigu polymorphe ...

F23.3 Autres troubles psychotiques aigus , essentiellement délirants

Trouble psychotique aigu caractérisé par la présence au premier plan du tableau clinique ,d'idées délirantes (de persécution ou de référence) ou d'hallucinations (souvent auditives ,à type de voix portant directement au sujet),relativement stables ,mais ne répondant pas aux critères de schizophrénie ...

F23.8 Autres troubles psychotiques aigus et transitoires

Tout autre trouble psychotique aigu ne pouvant être classé en F23.0 ...

F23.9 Trouble psychotique aigu et transitoire ,sans précision

Inclure psychose réactionnelle brève

F24 Trouble délirant induit

Trouble délirant rare , partagé par deux ou, parfois , plusieurs personnes très étroitement liées sur le plan émotionnel .Un seul des partenaires présente un trouble psychotique authentique ; les idées délirantes sont induites chez l'autre (les autres) personne(s) et sont habituellement abandonnées en cas de séparation .La pathologie psychotique du partenaire dominant est habituellement ---mais pas toujours ni obligatoirement --- de type schizophrénique ...

F25.0 Trouble schizo-affectif ,type maniaque

Trouble dans lequel des symptômes schizophréniques et des symptômes maniaques sont conjointement au premier plan de la symptomatologie au cours d'un même épisode de la maladie .Il existe typiquement une exaltation de l'humeur ,associée à une augmentation de l'estime de soi et à des idées de grandeur ,ou, plus rarement une agitation ou une irritabilité avec agressivité et idées de persécution

F25.1 Trouble schizo affectif ,type dépressif

Trouble au cours duquel des symptômes schizophréniques et des symptômes dépressifs sont tous deux présents au premier plan de la symptomatologie au cours d'un même épisode de la maladie

F25.2 Trouble schizo affectif mixte

Ici les troubles associent les symptômes schizophréniques de manière conjointe aux symptômes d'un trouble affectif bipolaire ,psychose schizophrénique et affective mixte, schizophrénie cyclique

F 25.8 Autres troubles schizo-affectifs

F25 .9 Trouble schizo-affectif sans précision

Inclure psychose schizo affective

F28 Autres troubles psychotiques non organiques

Tous les troubles psychotiques qui ne répondent pas aux critères de la schizophrénie , à ceux d'un trouble de l'humeur (affectif) de type psychotique ou à ceux d'un trouble délirant persistant

Y inclure la psychose hallucinatoire chronique

F29 Psychose non organique ,sans précision

F30.0 Hypomanie

C'est une forme atténuée de manie .Les anomalies de l'humeur et du comportement sont trop marquées et persistantes pour être incluses dans la cyclothymie et ne sont pas accompagnées par des hallucinations ou des idées délirantes . le trouble est caractérisé par la présence d'une élévation légère ,mais persistante de l'humeur , de l'énergie et de l'activité ,associée habituellement à un sentiment intense de bien être et d'efficacité physique et psychique . ..

F 30.1 Manie sans symptômes psychotiques

Présence d'une élévation de l'humeur hors de proportion avec la situation du sujet pouvant aller d'une jovialité insouciant à une agitation pratiquement incontrôlable .Cette élévation s'accompagne d'une augmentation d'énergie , entraînant une hyperactivité ,une logorrhée ,une réduction du besoin de sommeil ,une levée des inhibitions sociales normales ,des difficultés de concentration et une distractibilité

F30. 2 Manie avec symptômes psychotiques

Il s'agit d'une forme de manie plus grave . L'augmentation de l'estime de soi et les idées de grandeur peuvent atteindre un degré délirant ,et l'irritabilité et la méfiance peuvent devenir des idées délirantes de persécution

F30.8 Autres épisodes maniaques

F30.9 Episode maniaque , sans précision

F31 .0 trouble affectif bipolaire , épisode actuel hypomaniaque

F31.1 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel maniaque sans symptômes psychotiques

F31.2 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel maniaque avec symptômes psychotiques ...

F31.3 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression légère ou moyenne

F31.4 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère sans symptômes psychotiques

F31.5 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère avec symptômes psychotiques...

F31.6 Trouble affectif bipolaire ,épisode actuel mixte

Le sujet a présenté ,dans le passé , au moins un épisode hypomaniaque , maniaque , dépressif ou mixte et l'épisode actuel est caractérisé soit par la présence simultanée de symptômes maniaques ou dépressifs ,soit par une alternance rapide de symptômes maniaques et dépressifs ...

F31.7 Trouble affectif bipolaire ,actuellement en rémission

Le sujet a présenté ,dans le passé ,au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque ,maniaque , dépressif ou affectif mixte), mais ne présente actuellement aucune perturbation significative de l'humeur et n'en a pas présenté au cours des derniers mois

F318 Autres troubles affectifs bipolaires

Inclure épisodes maniaques récurrents ,trouble bipolaire type II

F31.9 Trouble bipolaire ,sans précision

ANNEXE 4

Nom : Prénom :

Date de naissance :

Taille (m) :

Antécédents familiaux de troubles métaboliques :

Suivi des paramètres métaboliques

Date	Poids (kg)	BMI (kg/m ²)	Tour de taille* (cm)	Pression artérielle (mmHg) PAS/PAD	Glycémie à jeun (g/l)	HDL-Chol (mmol/l)	Triglycérides (mmol/l)	Chol Total (mmol/l)	LDL-Chol (mmol/l)

Modalités de surveillance ⁽¹⁾

Voici les éléments recommandés par l'association ADA pour la surveillance optimale de tous les patients sous traitements antipsychotiques de seconde génération.

	Examen initial	1 mois	2 mois	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	Puis
Antécédents Personnels/Familiaux	+						+	Tous les ans
Poids	+	+	+	+	+	+	+	Tous les 3 mois
Tour de taille*	+						+	Tous les ans
Pression artérielle	+			+			+	Tous les ans
Glycémie à jeun	+			+			+	Tous les ans
Bilan lipidique	+			+				Tous les 5 ans si bilan lipidique normal

* Le tour de taille est la mesure du périmètre abdominal qui doit être mesuré à mi-distance entre la dernière côte flottante et la partie supérieure de la crête iliaque

ANNEXE 5

Extrait de la loi du 5 juillet 2011 concernant l'examen somatique chez les patients admis sous contrainte

◆ L'examen somatique

1) *Qu'est ce qu'un examen somatique complet ?*

L'intention du législateur a été que cet examen somatique permette d'éviter un diagnostic de trouble mental erroné : il s'agit donc d'effectuer un examen qui permette d'écarter des causes somatiques aux manifestations qui ont conduit à préconiser des soins psychiatriques.
Par ailleurs, la HAS, dans ses « Recommandations pour la pratique clinique : Modalités de prise de décision concernant l'indication en urgence d'une hospitalisation sans consentement d'une personne présentant des troubles mentaux » d'avril 2005 a précisé les examens qui devaient être faits :

« Examen somatique

L'examen somatique doit être réalisé dès que possible. Celui-ci doit comporter au minimum la mesure des paramètres suivants :

- vigilance ;
- pression artérielle ;
- pouls ;
- température ;
- fréquence respiratoire ;
- glycémie capillaire.

En cas d'agitation, la mesure de la SpO2 (oxymétrie de pouls) est recommandée dès que possible.

La moindre anomalie significative doit conduire à une exploration plus approfondie en milieu hospitalier. »
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hospitalisation_sans_consentement_rap.pdf

2) *Afin de "prouver" que l'examen somatique a été réalisé, le médecin va annoter le dossier médical du patient mais que doit nous transmettre l'établissement : une attestation du médecin ?*

Réponse :

L'établissement n'a pas à adresser d'attestation. Il doit seulement pouvoir faire la preuve, si cela lui est demandé, que cet examen a eu lieu. En cela, la reproduction de la mention de cet examen dans le dossier médical du patient peut suffire.

BIOBLOGRAPHIE

1) Corell.U.C, Druss B.G1 Lombards I. O'Gorman C., Harnett P.J, Sanders N.K, Alvir J.M., Cuffel B.J.

Findings of US National Cardiometabolic screening program among 10084 psychiatric outpatients.

Psychiatric Services Vol 69 ; 9 ; September 2010 : 892-898

2) Reynolds G.P, Kirk S.L.

Métabolic Side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms

Pharmacology 8 therapeutics 125 2010 : 169-179

3) Allard M., Moé G.

Le syndrome métabolique : un problème croissant

Cardiologie conférences scientifiques vol XI;10 ; 2006 :

4) L. Curtis, J .Barttolomei, M, C, G MERLO

Le syndrome métabolique chez le patient sous traitement antipsychotique : un défi pour le psychiatre psychothérapeute

Schweizer archiv für neurologie und psychiatrie 159;1 2008 : 7-15

5) F.H. Luycks, A.J. Scheen

Le syndrome métabolique : comparaison des paramètres biologiques dans différentes définitions

Immuno-analyse 8 biologie spécialisée 19 ; 2004 : 188-194

6) F. Raoux

Syndrome métabolique : définition et épidémiologie

mt cardio 2 ; 2 2006 : 174-182

7) P. Pibarot I. Lemieux, J.P. Despres

Le syndrome métabolique ;; un défi de « taille »

Le clinicien Avril 2009 : 65-68

8) F. Andreelli, O.Ziegler

Comment prendre en charge le syndrome métabolique

A.M. Endocrinol. - 66 ; 2 cahier 3 ; 2005 : 2536-2545

9) KGMM.Alberti, R.H. Robert, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet. J.I – Clecman, K.A. Donato , J.C. Fruchart, W.P.T. James, C.M. Loria, S.C. Smith

Harmonizing the metabolic syndrome

A joint Interim statement of International Diabetes Federation Association ; World Heart Federation ; International atherosclerosis Society ; and International Association for the study of obesity

Circulaire 120 ; 2009 : 1640-1645

10) R.K. Simmons, K.G.M.M.Alberti, E.A.M. Gale, S. Colagiuri, J.Tuomilchto, Q. Qiao. A. Ramachandran, N.Tajima, I.B. Mirchov, A.Ben-Nakhi, G. Reaven, B.H.Sambo, S.Mendis, G. Roglic

The metabolic syndrome ;; useful concept or clinical tool ?

Report of a WHO expert consultation

Diabetologic 53 ; 2010 : 600-605

11) D. Lameira, S. Lejeune, J.J. Mourad

Le syndrome métabolique : son épidémiologie et ses risques

Annales de dermatologie 135, supplément 4 ; 2008 : S249-S253

12) B.Hansel, P. Giral

Prise en charge du syndrome métaboliques

Sang thrombose vaisseaux 18,10 ; 2006 : 539-547

12) F. Illouz, P. Fressinaud, P.H. Ducluzeau

Prise en charge thérapeutique du syndrome métabolique.

mt cardio, 2,2 ; 2006 : 165-173

14) Gasquet, F. Chartier, S.Tcherny-Lessenot, J.P. Lepine

Etude schizophrenia outpatient health outcomes (SOHO) France : étude observationnelle à 36 mois d'une cohorte de patients schizophrènes ambulatoires traités par antipsychotiques.

Revue d'épidemiologie et de santé publique 57;2009 : 25-32

15) M. De Hert, J.M. Dekker, D.Wood, D.G. Kahl, R.I.G. Holt, H.J.Möller

Maladie cardiovasculaire et diabète chez les sujets souffrant d'une maladie mentale sévère. Déclaration de position de l'European Psychiatric Association (EPA), soutenue par l'European Association of the Study of Diabetes (EASD) et l'European Society of Cardiology (ESC).

European Psychiatry 2856 ; 2010:e1, e12

16) O. Sentissi

Esperance de vie des patients bipolaires

L'encephale S5 ; 2007 : S187 – S191.

17) J.M. Meyer, H.A. Nasrallah

Medical Illness and schizophrenia, Medical comorbidity and access to quality medical care for patients with severe mental illness.

2009 : 4-5

18) C.U. Correll

Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics
CNS Spectr. 12 (10) (supp 17) ; 2007 : 12-20, 35

19) Limosin F., I Gasquet, D. Leguay, J. Mazorin, F. Rouillon

Body mass index and prevalence of obesity in a french cohort patients with schizophrenia
Acta Psychiatrica Scand 118 ; 2008:19-25

20) J. De Leon

Beyond the « hype » on the Association Between Metabolic Syndrome and Atypical Antipsychotics.
The confounding effects of cohort, typical antipsychotics, severe mental illness, comedication and comorbid substance use.
Journal of clinical psychopharmacology 28 ; 2 ; 2008 : 125-131

21) J.H. Thakore, J.N. Mann, I. Vlahos, A. Martin, R. Resnek.

Increased visceral fat distribution in drug naive and drug free patients with schizophrenia
International Journal of obesity – 26 ; 2002:137-141

22) J.E. Wildes, M.D. Marcus, A. Fagiolini

Obesity in patients with bipolar disorder : A Biopsychosocial-Behavioral model
J. Clin Psychiatry 67 ; 2006 : 904-915

23) P. Toalson, S. Ahmed, T. Hardy, G. Kabinoff,

The metabolic syndrome in patients with severe mental illness
J. Clin Psychiatry, 6 ; 2004:152-158

24) L.J. Williams, J.A. Pasco, M.J. Henry, F.N. Jacks, S. Dodd, G.C. Nicholson, M.A. Kotoldicz, M. Berk

Life time psychiatric disorders and body composition : A population-based study
Journal of affective disorders 118 ; 2009 : 173-179

25) J.H. Thakore

Metabolic syndrome and schizophrenia
British Journal of Psychiatry 186, 2005 : 455-456

26) R.I.G. Holt, R.C. Pevelert, C.D. Byrne

Schizophrenia. The metabolic syndrome and diabete
Diabetes UK, Diabetic Medecine 21 ; 2004 : 515-523

27) G. Gury

Schizophrénie, diabète et antipsychotiques
L'Encéphale 2004 : 382-391

28) A.J.Scheen, B. Gillain, M. De Hert

Maladie cardiovasculaire et diabète chez les personnes atteintes d'une maladie mentale sévère.

1ère partie. Epidémiologie et influence des médicaments psychotropes.

Médecine des maladies métaboliques : 4 ; 1, 2010 : 93-101

29) S. Chabroux, E. Haffen, A. Penfornir

Diabète et antipsychotiques de seconde génération

Annales d'endocrinologie 70 ; 2009 : 202-210

30) N. Lefebvre, I. Chereau, A. Schmitt, P.M. Llorca

Comorbidités somatiques chez les patients souffrant de schizophrénie traitée, recommandations actuelles.

Annales Médico Psychologiques 164 ; 2006 : 159-164

31) Pavlic, Renar, M. Zaliko, P. Filipovic, T. Car

Hypertension and metabolic syndrome new trends in diagnosis monitoring and management of metabolic syndrome

Acta Med Croatia 59 (3) ; 2005 : 185-189

32) L. Johannessen, U. Strudsholm, L. Foldager, P. Munk-Jorgensen

Increased risk of hypertension in patients with bipolar disorder and patients with anxiety compared to background population and patients with schizophrenia

Journal of Affective Disorders 95 ; 2007 : 13-17

33) B.I. Goldstein, A. Fagiolini, P. Houck, D.J. Kupfer

Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar disorder in the United States

Bipolar disorders 11 ; 2009 : 657-662

34) J.G. Fiedorowicz, N.M. Palagummi, V.L. Forman-Hoffmann, D. D. Miller, W.G. Hyanes

Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in bipolar disorder

Ann. Clin. Psychiatry 20 (3) ; 2008 : 131-137

35) Sicras, J. Relas, R. Navarro, J. Serrat, M. Blanc

Metabolic syndrome in bipolar disorder : across-sectional assessment of health management organization data base

Bipolar disorder 10 (5) ; 2008 : 607-616

36) N.Y. Lee, S.H.Kim, B. Cho, Y.J. Lee, J.S. Schang, U.G. Kang, Y.S.Kim, Y.M. Ahn

Patients taking medications for bipolar disorder are more prone to metabolic syndrome than Korea's general population

Progress in Neuro-psychopharmacological & Biological Psychiatry 34 ; 2010 : 1243-1249

- 37) A.P. John, R. Koloth, M. Dragovic, S.C.B. Lim,**
Prevalence of metabolic syndrome among Australians with severe mental illness
MJA 190 ; 2009 : 176-179
- 38) J.M. Meyer, S.M.Stahl**
The metabolic syndrome and schizophrenia
Acta Psychiatrica Scandinavia 119 ; 2009 : 4-14
- 39) M. Hasnain, S.K. Frederickson, W.V.R. Vieweg , A.K. Pandurangi**
Metabolic syndrome Associated with schizophrenia and atypical antipsychotics
Curr Diab Rep 10 ; 2010 : 209-216
- 40) A.J. Scheen, B. Gillain, M. De Hert.**
Maladie cardiovasculaire et diabète chez les personnes atteintes d'une maladie mentale sévère.
2ème partie. Evaluation du risque et stratégie de prise en charge.
Médecine des maladies métaboliques 4 (2) ; 2010 : 223-230
- 41) D. Babic, B. Maslov, M. Martinac, K. Nikolic, S. Uzun, O. Kozymplik**
Bipolar Disorder and metabolic syndrome : comorbidity or side effects of treatment of bipolar disorder
Psychiatria Danubina 22 (1) ; 2010 : 75-78
- 42) C.U.Cornell, A.M. Frederickson, J.M. Kane, P. Manu**
Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second generation
Bipolar Disorders 10 ; 2008 : 788-797
- 43) M.C.Huang, M.L. Lu, C.J. Tsai, P.Y. Chen, C.C. Chiu, D.L. Jian, K.M. Lin, C.H. Chen**
Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia or schizoaffective disorders in Taiwan
Acta Psychiatrica Scandinavia 120 ; 2009:274-280
- 44) M.P. Garcia-Portilla, P.A. Saiz, A. Benabarre, G. Florez, M.T. Bascaran, E.M.Diaz, M. Bousoño, J. Bobes**
Impact of substance use on the physical health of patients with bipolar disorder
Acta psychiatrica Scandinavia 121 ; 2010 : 437-445
- 45) J.Costentin**
Neuropsychopharmacologie du delta -9- tetrahydrocannabinol (THC) –
Annales pharmaceutiques françaises 66 ; 2008 : 219-231
- 46) U.Zimmerman, T. Kraus, H. Himmerich, A. Schuld, T. Pollmächer**
Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients
J. Psychiatry Res. 37 (3) ; 2003 : 193-220

- 47) O. Ruetsch, A. Viala, H. Bardou, P. Martin, M.N. Vacheron**
Prise de poids pharmaco-induite par les psychotropes et sa prise en charge : revue des données de la littérature
L'encéphale 31 (1) ; 2005 : 507-516
- 48) J. Horacek, V. B. Vatesova, M. Kopecek, T. Palenicek, C. Dockery, P. Mohr, C. Höschl,**
Mechanism of Action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia
CNS Drugs 20 (5) ; 2006 : 389-409
- 49) Bishara, D. Taylor**
Upcoming agents for the treatment of schizophrenia
Drugs 68 (16) ; 2008 : 2260-2292
- 50) Le regard du pharmacologue. Des neuroleptiques aux antipsychotiques non neuroleptiques, l'attrait de l'action prolongée**
L'encéphale , J. Cotentin Supplément 3 ; 2009 : S119-S122
- 51) Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques - K.M. Plaze**
L'encéphale Supplément 6 ; 2008 : S237-S241
- 52) W.K. Kroeze, S.J. Hufeizen, B.A. Popadak, S.M. Renock, S. Steinberg, P.Ernsberger, K Jayathilake, H.Y. Meltzer, B.L. Roth**
H1- Histamine Receptor Affinity Predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs
Neuropsychopharmacology 28 ; 2003 : 519-526
- 53) N. Franck, F. Thibault**
Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques
EMC Psychiatrie ; 2011 : 1-12
- 54) D.B. Allison, J.L. Mentore, M. Heo, L.P. Chandler, J.C. Cappeleri, M.C. Infante, P.J. Welden**
Antipsychotic-induced weight gain : Acomprehensive research synthesis
AmJ Psychiatry 156 ; 1999 : 1686-1696
- 55) M. De Hert, M. Mauri, K. Shaw, T. Wetterling, A. Doble, A. Giudicelli, B. Falissard**
The meteor study of diabetes and other metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with antipsychotic drug. I. Methodology
International Journal of Methods in Psychiatric Research 19 (4) ; 2010 : 195-210
- 56) J.M. Meyer, H.A. Nasrallah**
Medical outcomes from CATIE schizophrenia study
Medical illness and schizophrenia 2009 : 37-57

- 57) Solida, E.Choong, C. Lechaire, C.B. Eap, P. Conus**
Syndrome métabolique et antipsychotiques atypiques : recommandations et prise en charge clinique
L'information psychiatrique 87 (9) 2011 : 715-724
- 58) M. Narasimhan, S.B. Bailey**
Schizophrenia, Metabolic Syndrome and antipsychotics : challenges, controverses and clinical management
Psychiatric times 2008 : 77-83
- 59) Tschoner, J. Engl, M. Laimer, S. Kaser, M. Rettenbacher, W.W. Fleischhacker, J.R. Patsch, C.F. Ebenbicher**
Metabolic side effects of antipsychotic medication
J. Clin Pract 61 (8) ; 2007 : 1356-1370
- 60) J.M. Meyer, V.G. Davis, D.C. Goff, J.P. McEvoy, H.A. Nasrallah, S.M. Davis, R.A. Rosenheck, G.L. Daumit, J.Hsiaro, M.S. Swartz, T.S.Stroup, J.A. Lieberman**
Change in metabolic parameters with antipsychotic treatment in the CATIE schizophrenia trial : prospective data from phase 1
Schizophrenia Research 101 ; 2008 : 273-286
- 61) V. Simon, R. Van Winkel, M. De Hert,**
Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent ? A literature review
J.Clin Psychiatry 70 (7) ; 2009 : 1041-2009
- 62) S.M. Stahl, L. Mignon, J.M. Meyer**
Which comes first : atypical antipsychotics treatment or cardiometabolic risk ?
Acta Psychiatrica scandinavia 119 ; 2009 : 171-179
- 63) J.Flamand-Villeneuve**
Les perturbations métaboliques liées à la prise d'antipsychotiques de seconde génération | revue de littérature et prise en charge
Pharmactuel 43 (2) ; 2010 : 91-101
- 64) G.P. Reynolds, S.L. Kirk**
Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment pharmacological mechanisms
Pharmacology Therapeutics 125 ; 2010 : 169-179
- 65) H.N. Boyda, L. Tse, R.M. Procyshym, W.G. Honer, A.M. Barr**
Preclinical models of antipsychotic drug induced metabolic side effects
Trends in pharmacological Sciences 31 ; 2010 : 484-497
- 66) C.U. Correll, T. Lencz, A.K. Malhotra**
Antipsychotic drugs and obesity
Trends in Molecular Medicine 17 (2) ; 2011 : 97-107

- 67) J.W. Newcomer, D.W. Haupt**
The metabolic effects of antipsychotic medication
Can J. Psychiatry 51 (8) ; 2006 : 480-491
- 68) J.M. Meyer**
Effects of antipsychotics on serum lipid
Medical Illness schizophrenia 2 ; 2009 : 117-167
- 69) M.D. Llorente, V. Urrutig**
Diabetes, psychiatric disorders and the metabolic effects of antipsychotic medications :
Clinical Diabets 24 (1) ; 2006 : 18-24
- 70) M. Gauthié, C. Golberger, J.P. Olié, H. Lôo, C.Gury, M.F. Poirier**
Evaluation des troubles métaboliques induits par les antipsychotiques atypiques chez les patients schizophrènes :
L'Encéphale 31, (1) ; 2005 : 18-23
- 71) S.R. Marder, S.M.Essok, A.L. Miller, R.W Buchanan, J.M. Davis, J.M.Kane, J. Lieberman, N.R. Schooler**
The Mont Sinai Conference on the pharmacotherapy of schizophrenia
Schizophrenia bulletin, 28 (1);2002 : 5-16
- 72) T.Lambert, L.Chapman**
A consensus statement
Diabetes, psychotic disorders and antipsychotic therapy : 2004 : 1-34
- 73) ADA, AACE, NAASO**
Consensus Development Conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes
Diabetes care 27 (2) ; 2004 : 596-601
- 74) Schizophrenia and diabetes 2003 Expert Consensus Meeting, Dublin, 3-4 october 2003 : consensus summary**
The british journal of psychiatry 184 ; 2004 : S112-S114
- 75) V. WOO, S.B. Harris, R.L. Houlden**
Canadian Diabètes Association Position paper : Antipsychotic medications and associated risk of weight gain and diabetes
Canadian journal of diabetes 29 (2) ; 2005 : 111-112
- 76) De Nayer, M. De Hert, A. Scheen, L. Van Gaal, J. Peuskens**
Troubles métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques : consensus belge sur la conduite à tenir
L'Encéphale, 33 ; 2007 : 197-202

77) M. De Hert, D. Van Eyck, L. Hanssens, H. Peuskens, E. Thys, M. Wampers, A. Scheen, J. Peuskens

Oral glucose tolerance test in treated patients with schizophrenia. Data to support an adaptation of the proposed guidelines for monitoring of patients on second generation antipsychotics ?

European psychiatry 21 ; 2006 : 224-226

78) T.A. Cohn, M.J. Sernyak

Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications

Can J Psychiatry 51 ; 2006 : 492-501

79) Suivi cardiométabolique des patients traités par antipsychotiques

AFSSAPS -Pharmacovigilance 2010 : 1-4

80) B.L. Lambert, F.E. Cunnigham, D.R. Miller, G.W. Dalack, K. Hur.

Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine and risperidone in veterans health administration patients with schizophrenia

Am J. Epidemiol:164 ; 2006 : 672-681

81) H. Ascher-Svanum, M.Stensland, Z.Zhao, B.J. Kinon

Acute weight gain, gender, and therapeutic response to antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia

BMC Psychiatry 5 (3) ; 2005 : 1-13

82) Fagiolini, D.J. Kupfer, P.R. Houck, D.M. Novick, E. Franek

Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder

AmJ Psychiatry 160 ; 2003 : 112-117

83) Fagiolini, E. Franck, P.R. Houck, A.G.Mallinger, H.A. Swartz, D.J. Buysse, H.Ombao, D.J. Kupfer

Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder

J.Clin. Psychiatry 63 (6) ; 2002 : 528-533

84) Tarricone, B.F. Gozzi, A. Serrati, D. Berardi

Weight gain in antipsychotic naive patients : a review and meta analysis

Psychol Med 40 (2) ; 2010 : 187-200

85) S. Saddichha, N. Manjunatha, S. Ameen, S. Abhtar

Metabolic syndrome in first episode schizophrenia. A randomized double-blind controlled, short-term prospective study

Schizophrenia research 101 ; 2008 : 266-272

86) S. Saddichha, N.Manjunatha, S. Ameen,

Effect of olanzapine, risperidone and haloperidol (treatment on weight and body mass index in first episode schizophrenia patients in India : a randomized double-blind, controlled prospective study

J Clin Psychiatry 68 ; 2007 : 1793-1798

- 87) Shrivastava, M.E. Johnston,**
Weight gain in psychiatric treatment : risks, implications, and strategies for prevention and management
Psychopharmacology today 8 (1) ; 2010 : 53-68
- 88) C.U. Correll, A.M. Frederickson, J.M. Kane, P. Manu**
Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome ?
Schizophr. Res. 89 (1-3) ; 2007 : 91-100
- 89) C.U. Correll**
Practical considerations in antipsychotic polypharmacy
Medscape education psychiatry and mental health 2009 : 1-8
- 90) F. Misawa, K. Shimizu, Y. Fujii, R. Miyata, F. Koshiishi, M. Kobayashi, H. Shida, Y. Oguchi, Y. Okumura, H. Izo, M. Kayama, H. Kashino**
Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for life-style effects : a cross-sectional study
BMC Psychiatry 11 (118) ; 2011 : 1-8
- 91) R. Coccorello, A. Moles**
Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement : clues for understanding obesity and novel drug design
Pharmacology 8 therapeutics 127 ; 2010 : 210-251
- 92) E.J. Lowe, M.L. Ackman**
Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment
The annals of pharmacotherapy : 44 (4) ; 2010 : 727-732
- 93) Z. Atakan**
Managing cannabis use in people with severe mental illness : what can be done ?
Advances in psychiatric treatment , 15 ; 2009 : 65-71
- 94) M. Dobrinas, C.B. Eap, J. Cornuz, M. Kohler Serra, M. Puhl**
Aspects génétiques de la consommation de tabac et prise en charge clinique
Rev Med Suisse 5 (1) ; 2009 : 1463-1467
- 95) R. Van Winkel, J. Van Os, I. Celic, D. Van Eyck, M. Wampers, A. Scheen, J. Peuskens, M. De Hert**
Psychiatric diagnosis as an independent risk factor for metabolic disturbances : results from a comprehensive naturalistic screening program
J. Clin Psychiatry 69 ; 2008 : 1319-1327
- 96) S. Gebhardt, M. Haberhausen, M. Heinzl-Gutenbrunner, N. Gebhardt, H. Renschmidt, J.C. Krieg, J. Hebebrand, F.M. Theisen**
Antipsychotic-induced bodygain : predictors and a systematic categorization of the long-term weight course
Journal of psychiatric research 43 ; 2009 : 620-626

97) T.R.E. Barnes, C. Paton, M.R. Cavanagh, E. Hancock, D.M. Taylor, on behalf of the UK prescribing observatory for mental health

A UK audit of screening for the metabolic side effects of antipsychotics in community patients

Schizophrenia bulletin 33 (6);2007 : 1397-1403

98) R.S. Mc Intyre, M. Danilewitz, S.S. Liauw, D. E. Kemp, H.T.T. Nguyen, L.S. Kahn, A. Kucyi, J.K. Soczynska, H.O. Woldeyohannes, A. Lachowski, B. Kim, J. Nathanson, M. Alsuwaidan, V.A. Taylor

Bipolar disorder and metabolic syndrome : an international perspective

Journal of affective disorders 126 ; 2010 : 366-387

99) H.Jin, J. Meyer, S. Mudaliar, R. Henry, S. Khandrika, D.K. Glorioso, H. Kraemer, D. Jeste

Use of clinical markers to identify metabolic syndrome in antipsychotic treated patients

J.Clin Psychiatry 71 (10) ; 2010 : 1273-1278

100) S.R. Marder, S.M.Essok, A.L.Miller, R.W Buchanan, D.E. Casey, J.M. Davis, J.M. Kane, J.A. Lieberman, N.R. Schooter, N.Covell, S. Stroup, E.M. Weissman, D.A. Wirshing, C.S. Hall, LL. Pogach, X.Pi-Sunyer, J.T. Bigger, A. Friedman, D.K.Kleinberg, S.J. Yevich, B. Davis, S. Shon

Physical Health Monitoring of patients with schizophrenia

AmJ Psychiatry 161 ; 2004 : 1334-1349

101) Loi du 5 juillet 2011

102) R. Gumber, M. Abbas, M. Minajagi

Monitoring the metabolic side-effects of atypical antipsychotics

The psychiatrist 34;2008 : 390-395

103) T.R.E. Barnes, C. Paton, E. Hancock, P. Lelliot, on behalf of the UK prescribing observatory for mental health

Screening for the metabolic syndrome in community psychiatric patients prescribed antipsychotics : a quality improvement programme

Acta psychiatrica scandinavia 118 ; 2008 : 26-33

104) I.R. Wiechers, M. Viron, J. Stoklosa, O. Freudenreich, D.C. Henderson, A. Weiss

Impact of metabolic screening bundle on rates of screening for metabolic syndrome in a psychiatry resident outpatient clinic.

Academic psychiatry 36 ; 2012 : 118-121

105) C.E. Koro, D.O. Fedder, G.J. L'italien, S. Weiss, L.S. Magder, J.Kreyenbuhl, D. Revicki, R.W. Buchanan

Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia : population based nested case control study

BMJ 325 ; 2002 : 243-247

106) J.A. Lieberman

Metabolic changes associated with antipsychotic use

Prim Care Companion J Clin Psychiatry 6 (suppl 2) ; 2004 : 8-13

107) P. Valensi

Les recommandations du groupe européen IMAGE sur la prévention du diabète de type 2 et après ...

Médecine des maladies métaboliques 5 (3) ; 2011 : 336-343

108) G. Faulker, T. Cohn, G. Remington, H. Irwing

Bodymass index, waist circomferences and quality of life in individuals with schizophrenia

Schizophrenia Research 90 ; 2007 : 174-178.

109) Saravane D. Feve B, Frances Y , et al.

Elaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère.

L'Encéphale 2009 sep ; 35 (4) : 330-339

RESUME:

En 2010, la HAS et l'AFSSAPS ont édité les recommandations sur le suivi cardiométabolique des patients bénéficiant d'antipsychotiques de seconde génération.

L'objectif de ce travail est d'évaluer dans quelle mesure un bilan clinique biologique et paraclinique a été réalisé avant l'instauration du traitement antipsychotique.

Dans une première partie, l'auteur fait un rappel sur le syndrome métabolique et les conséquences des prescriptions d'antipsychotiques de seconde génération.

Dans une deuxième partie, il présente le contexte, la méthodologie et les résultats de son étude ; celle-ci a consisté en l'analyse des dossiers de 50 patients hospitalisés recevant des antipsychotiques de seconde génération et à la recherche de l'existence du recueil de l'IMC, du bilan biologique, et d'un l'ECG. Les résultats montrent que si le poids a été mesuré pour tous les patients, le bilan biologique et l'IMC sont sous documentés dans les dossiers.

Dans la troisième partie, l'auteur discute les résultats obtenus. Dans sa conclusion, et insiste sur la nécessité d'améliorer la pratique des recommandations.

Dans sa conclusion, l'auteur insiste sur la nécessité de se rapprocher des recommandations émises par l'HAS, en particulier pour une évaluation systématique avant et au cours du traitement par antipsychotiques de seconde génération, de l'IMC, de l'ECG, de la mesure de la TA, du dosage de la glycémie à jeun et des lipides sériques.

TITRE EN ANGLAIS

Metabolic syndrome and second generation antipsychotic treatment : conformity to HAS recommendations : a medical record study

THESE : MEDECINE GENERALE - ANNEE 2012

MOTS CLEFS : syndrome métabolique, antipsychotique de 2^{ème} génération, somatique, maladies mentales sévères, gain de poids

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de NANCY
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
