

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2018

N° 2018-138

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES de PSYCHIATRIE

par

Marine LE PIERRES

Née le 3 novembre 1989 à Lannion (22)

---

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2018

---

**Surveillance biologique du syndrome métabolique après initiation d'un traitement par  
antipsychotique**

**- Etude à partir de données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie -**

---

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marie VANELLE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Olivier BONNOT

---

## Remerciements

---

### Aux membres du jury,

*A Monsieur le Professeur Vanelle*, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury, pour la richesse de votre enseignement et pour l'accompagnement au cours de notre cursus.

*A Monsieur le Professeur Bonnot*, pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce sujet de thèse, pour la formation que vous nous proposez et pour les deux semestres passés dans votre service.

*A Madame le Docteur Victorri Vigneau*, pour vos conseils et votre remarquable capacité à transmettre vos connaissances.

*A Monsieur le Docteur Bulteau*, pour avoir accepté d'être membre de ce jury et vos encouragements.

*A Monsieur le Docteur Chaslerie*, pour avoir accepté de juger ce travail et votre disponibilité.

*A Monsieur le Docteur Artarit et à l'ensemble du Service Médical Régional de l'Assurance Maladie*

Sans qui cette thèse n'aurait pas été possible, merci pour votre travail et votre accueil.

### A mes proches,

*A ma mère*, pour qui je ne trouverais pas les mots ici pour la remercier suffisamment.

*A Daniel.*

*A mon père*, qui ne le sait sûrement pas mais n'est pas pour rien dans le choix de cette spécialité.

*A Monique.*

*A mon grand frère*, sur qui j'ai toujours pu compter. Ravie d'être ta « petite » sœur.

*A mes Oncles et Tantes.*

*A Matthieu*, pour son soutien indéfectible dans mes moments de doutes. Nos éclats de rires et notre complicité auront assurément éclairé ces dernières années, qu'ils durent de tout temps.

*A Pat'*, sans qui ces longues heures n'auraient pas été les mêmes.

*A mes amis d'ici et d'ailleurs*, Elise, Alison, Cécile et Benjamin, Laura (pour sa relecture avisée) et Martin, Sophie, Clément, Pierre et Alice, aux Nantais, puisse l'avenir faire que nos chemins se croisent souvent.

*A mes co-internes*, de promotion et plus particulièrement ceux avec qui j'ai eu le plaisir de partager quelques mois de travail : Géraldine, Alexia et Benoît.

*Aux équipes et aux psychiatres*, des différents services où je suis passée au cours de mon internat, l'expérience partagée restera l'enseignement le plus riche.

---

# Table des matières

---

Introduction .....	6
1 <sup>ère</sup> partie : Apports théoriques.....	7
<b>1. Les antipsychotiques .....</b>	<b>7</b>
1.1. Bref historique et rappel des classifications.....	7
1.2. Mécanisme d'action des antipsychotiques .....	8
1.2.1. Le système dopaminergique.....	8
1.2.2. Action sur les autres systèmes .....	9
1.2.3. La spécificité d'action des antipsychotiques de seconde génération.....	10
1.3. Effets secondaires métaboliques .....	11
1.3.1. Prise de poids .....	11
1.3.2. Diabète .....	14
1.3.3. Dyslipidémies.....	16
1.3.4. Profils métaboliques des différents antipsychotiques .....	18
<b>2. Le syndrome métabolique .....</b>	<b>19</b>
2.1. Définitions.....	19
2.2. Prévalence en population générale.....	22
2.3. Physiopathologie du syndrome métabolique .....	23
2.4. Implications cliniques .....	24
<b>3. Le syndrome métabolique en population psychiatrique .....</b>	<b>26</b>
3.1. Prévalence en milieu psychiatrique.....	26
3.2. Vulnérabilité indépendamment de la prise d'antipsychotiques .....	27
3.2.1. Vulnérabilité extrinsèque .....	27
3.2.2. Vulnérabilité intrinsèque.....	29
3.3. Physiopathologie du syndrome métabolique sous antipsychotique.....	30
3.4. Particularités selon l'âge .....	31
3.4.1. Chez l'enfant.....	31
3.4.2. Chez le sujet âgé .....	32
3.5. Implications cliniques spécifiques chez les patients psychiatriques.....	32
3.6. Spécificité de prise en charge du syndrome métabolique sous antipsychotique.....	32
<b>4. Surveillance métabolique : État des lieux et données de la littérature .....</b>	<b>34</b>
4.1. Recommandations bilan initial et de suivi d'un traitement antipsychotique.....	34
4.1.1. En France .....	34
4.1.2. A l'étranger .....	37
4.2. État des lieux.....	39
4.2.1. En France .....	39
4.2.2. A l'étranger.....	40
4.3. Hypothèses des obstacles à la réalisation de ce suivi.....	42
4.3.1. Liées au prescripteur .....	43
4.3.2. Liées au patient .....	46
4.3.3. Liées au système de soins .....	48
4.3.4. Liées aux recommandations elles-mêmes.....	48
4.4. Perspectives d'amélioration des pratiques.....	49
4.4.1. Axes d'amélioration.....	49
4.4.2. Quelques outils déjà proposés lors de travaux antérieurs .....	52

2 <sup>ème</sup> partie : Etude .....	54
<b>1. Contexte et Objectif de l'étude .....</b>	<b>54</b>
1.1. Contexte de l'étude .....	54
1.2. Objectif de l'étude.....	55
1.3. Comité de pilotage .....	55
<b>2. Matériels et Méthodes.....</b>	<b>55</b>
2.1. Matériels.....	55
2.1.1. Source de sélection des données .....	55
2.1.2. Population étudiée.....	56
2.1.3. Médicaments étudiés.....	56
2.1.4. Variables étudiées .....	57
2.1.5. Outils informatiques.....	58
2.1.6. Réglementation .....	58
2.2. Méthodes.....	58
2.2.1. La population .....	58
2.2.2. Le médicament.....	58
2.2.3. La surveillance biologique .....	59
<b>3. Résultats.....</b>	<b>61</b>
3.1. Population .....	61
3.1.1. Flowchart .....	61
3.1.2. Répartition de la population selon l'âge et le sexe.....	62
3.1.3. Comparaison à la population d'une région limitrophe.....	64
3.1.4. Décès au cours de la période d'observation.....	65
3.1.5. Résumé.....	66
3.2. Médicament.....	67
3.2.1. Durée du traitement.....	67
3.2.2. Type de molécule .....	69
3.2.3. Changement de traitement .....	74
3.2.4. Résumé.....	75
3.3. Surveillance métabolique .....	76
3.3.1. Analyse des bilans sur les périodes standard .....	76
3.3.2. Analyse des bilans sur les périodes intermédiaires.....	80
3.3.3. Analyse globale : bilans sur les périodes standard et intermédiaires.....	82
3.3.4. Taux de surveillance HBA1c .....	85
3.3.5. Résumé.....	86
<b>4. Discussion.....</b>	<b>88</b>
4.1. Recrutement des patients et choix des paramètres de surveillance.....	88
4.2. Analyse des données recueillies.....	90
4.3. Forces et limites de l'étude .....	100
<b>5. Plan d'action.....</b>	<b>101</b>
Conclusion.....	102
Bibliographie.....	103
Annexes .....	114
Liste des Abréviations.....	114
Liste des tableaux et figures.....	115

*« L'esprit garde une vieille crainte assez vile en face du corps et des possibilités du corps. En pareille matière, c'est l'esprit qu'il nous faut libérer et civiliser. La terreur que l'esprit ressent devant le corps a rendu fous d'innombrables mortels »*

David Herbert Lawrence. Le serpent à plumes, 1926

---

## Introduction

---

L'arrivée des antipsychotiques sur le marché du médicament a permis une véritable révolution dans la prise en charge des patients psychiatriques. Leur prescription est d'ailleurs en constante augmentation tant en France qu'à l'étranger (1).

Cependant, leur franche efficacité thérapeutique est associée à des effets secondaires non dénués de conséquences pour la santé de nos patients.

L'apparition des antipsychotiques de seconde génération a permis une nette diminution des effets secondaires extrapyramidaux, avec une efficacité thérapeutique très proche, mais elle s'est également accompagnée d'une majoration d'une autre catégorie d'effets indésirables : les effets secondaires métaboliques.

Le syndrome métabolique en est la traduction clinique et différentes études montrent que son association à la schizophrénie est fréquente et ce même indépendamment de la prise d'antipsychotiques (2).

Nous retiendrons que c'est un syndrome clinico-biologique, auquel plusieurs définitions ont été attribuées, dont l'apparition est bien corrélée au risque de développer une maladie cardio-vasculaire et/ou un diabète. Ces pathologies sont la première cause de mortalité chez les patients psychotiques, elles participent ainsi à la diminution de leur espérance de vie par rapport à la population générale.

Du fait des conséquences de ce syndrome en terme de mortalité, de qualité de vie, de coût, et compte tenu de l'existence de méthodes thérapeutiques efficaces, l'ANSM a établi en 2010 des recommandations de surveillance pour dépister, prévenir et traiter au mieux les conséquences métaboliques liées à la prise d'antipsychotique (3).

Notre travail de thèse se déclinera en deux parties.

La première constitue un rappel sur le syndrome métabolique lié à la prise d'antipsychotiques et un état des lieux de sa surveillance. Cette partie n'est en aucun cas exhaustive compte tenu de l'abondance des données existantes sur le sujet. Elle constitue une partie préliminaire nécessaire pour replacer le contexte de la réalisation de cette étude.

La seconde partie est une étude à partir de données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie, dont l'objet est d'évaluer le taux de surveillance biologique du syndrome métabolique chez les patients sous antipsychotiques, dans la région des Pays de La Loire.

---

# 1<sup>ère</sup> partie : Apports théoriques

---

## 1. Les antipsychotiques

### 1.1. Bref historique et rappel des classifications

Avant 1952, il n'y avait que peu de pistes thérapeutiques médicamenteuses pour soigner les maladies mentales. Les traitements psychiatriques de la première moitié du siècle dernier reposaient sur des traitements sédatifs tels que le bromure de potassium, l'opium, la morphine ou les barbituriques. La contention physique, les épilepsies provoquées, les comas insuliniques et autres méthodes étaient aussi des moyens auxquels le recours était fréquent. C'est un chirurgien, *H. Laborit* puis un chimiste *P. Charpentier*, qui découvrent la chlorpromazine. En 1952, *Delay* et *Deniker* proposent son utilisation pour les patients atteints de troubles mentaux. L'hypothèse faite était que cette molécule provoquait un effet de désintéressement, diminuant la sédation et majorant la distanciation (4). Cette hypothèse a été reprise par d'autres scientifiques en particulier *Kline*, *Carlsson* et *Lindqvist*, permettant un affinement dans la compréhension des mécanismes d'action sous jacents mais aussi la découverte de nouvelles molécules.

Les antipsychotiques sont principalement indiqués dans les pathologies psychotiques mais leur éventail d'indications s'est élargi, avec des AMM pour les troubles bipolaires et certains troubles psycho-comportementaux, contribuant à la majoration de leur utilisation (+4,5% entre 2008 et 2010 (1)). Entre 0,8 et 2,7% des français seraient sous antipsychotique de façon ponctuelle ou chronique.

Plusieurs classifications existent, selon leurs effets cliniques (sédatif, incisif, antiproductif, antidéficitaire...) ou selon leur structure chimique. Nous utiliserons cette dernière dans notre travail. Elle répartie les antipsychotiques en deux groupes : les antipsychotiques de première génération (AP1G) dits conventionnels et les antipsychotiques de seconde génération (AP2G) dits atypiques.

- Les AP1G sont classés en trois groupes : les phénothiazines, les butyrophénones, les benzamides. Ils sont antagonistes des récepteurs D2 dopaminergiques.
- Les AP2G sont aussi classés dans différentes familles selon leur structure. Une des caractéristiques centrales de cette classe de molécules est l'importance de l'effet antagoniste des récepteurs 5HT<sub>2</sub> à la sérotonine associé à un antagonisme des récepteurs D2 dopaminergiques. Cliniquement, il leur est conféré deux particularités : une meilleure tolérance neurologique et une action sur les symptômes négatifs (5).

Les recommandations HAS actuelles (6) préconisent l'utilisation des AP2G en première intention, ainsi qu'une monothérapie.

## 1.2. Mécanisme d'action des antipsychotiques

### 1.2.1. Le système dopaminergique

Le système dopaminergique est depuis longtemps au centre des hypothèses sur la physiopathologie de la schizophrénie. Historiquement, c'est avec la chlorpromazine que l'on découvre les propriétés d'antagonisme dopaminergique sur les récepteurs D2 et aussi le lien entre affinité à ces récepteurs et efficacité du traitement (7). Les antipsychotiques agissent donc sur les récepteurs D2 principalement mais aussi sur 4 autres types de récepteurs dopaminergiques : D1, D3, D4, D5. Les propriétés des molécules antipsychotiques sont variables selon leur affinité pour ces différents récepteurs. Chaque type de récepteur a une répartition spécifique dans le cerveau (8). Nous ne détaillerons ici que leur action sur les récepteurs D2.

#### **Action sur les récepteurs dopaminergiques D2 :**

L'action sur ces récepteurs est un antagonisme au niveau post synaptique. Ceux-ci sont présents sur différentes voies au niveau cérébral : les voies mésolimbique, mésocorticale, nigrostriée et tubéro-infundibulaire. Chacune de ces voies contrôlent des fonctions spécifiques de notre organisme. Par la modulation de ces différentes voies, l'effet thérapeutique des antipsychotiques par blocage des récepteurs dopaminergiques va également provoquer des effets secondaires (5).

##### ○ *La voie mésolimbique :*

Il s'agit de la voie impliquée dans la régulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation. L'hypothèse physiopathologique de la schizophrénie est celle d'une hyperactivité dopaminergique au niveau de cette voie entraînant les symptômes positifs de la pathologie (9) : hallucinations, délires, relâchement des associations d'idées et une désorganisation du discours (4). L'hypothèse de la surstimulation dopaminergique de cette voie est renforcée par les observations pharmacologiques puisque les antipsychotiques qui ont pour action un antagonisme dopaminergique, permettent de diminuer ces mêmes symptômes (8).

##### ○ *La voie mésocorticale :*

Il s'agit de la voie impliquée dans les processus de planification et de déclenchement des actions, ainsi que dans certains processus mnésiques et attentionnels. L'hypothèse pour cette voie dans la schizophrénie est celle d'une sous stimulation dopaminergique à l'origine des symptômes négatifs (émoussement affectif, aboulie..) ainsi qu'un dysfonctionnement des fonctions exécutives et attentionnelles. Les APIG dont le mécanisme d'action principal est l'antagonisme dopaminergique

majorent les symptômes négatifs en favorisant l'hypodopaminergie de cette voie. Ce phénomène est appelé syndrome déficitaire induit par les antipsychotiques (10) .

○ *La voie nigrostriée :*

Il s'agit de la voie impliquée dans le contrôle des mouvements par une action modulatrice des aires corticales motrices. Lorsque le blocage des récepteurs dopaminergiques par les antipsychotiques dépasse 80% (8), il apparaît des symptômes extra pyramidaux, des dyskinésies aiguës, une akathisie. L'utilisation au long cours d'antipsychotiques peut provoquer l'hypersensibilisation des récepteurs dopaminergiques à l'origine d'effets indésirables : les dyskinésies tardives.

○ *La voie tubéro-infundibulaire :*

Normalement, la dopamine a un effet inhibiteur de la sécrétion de prolactine au niveau hypophysaire. L'antagonisme dopaminergique des antipsychotiques provoque une diminution de cet effet inhibiteur qui peut donc engendrer une hyperprolactinémie. Cette hyperprolactinémie a différentes conséquences selon le sexe de l'individu : aménorrhée pour la femme, impuissance pour l'homme, galactorrhée.

### **1.2.2. Action sur les autres systèmes**

#### **Le système sérotoninergique :**

Une des caractéristiques centrales des AP2G est leur action d'antagoniste des récepteurs sérotoninergiques (5HT1A et 5HT2A) (4,5). La libération de dopamine via l'occupation des récepteurs sérotoninergiques, s'oppose à l'effet anti dopaminergique des antipsychotiques notamment au niveau de la voie nigrostriée. La tolérance neurologique est donc meilleure par la diminution des effets secondaires extrapyramidaux.

De la même façon, cet effet antagoniste sérotoninergique a un effet sur la voie tubéro infundibulaire. Le taux de dopamine étant plus élevé, son effet inhibiteur est plus important et la sécrétion de prolactine moindre.

Et enfin, le blocage des récepteurs sérotoninergiques agit sur la voie méso corticale en majorant le taux de dopamine ce qui diminuerait les symptômes négatifs iatrogènes.

Néanmoins, l'action des antipsychotiques sur le système sérotoninergique pourrait également être à l'origine d'un effet indésirable fréquent : la prise de poids.

### **Le système cholinergique :**

L'ensemble des antipsychotiques possède des propriétés anticholinergiques qui s'opposent à l'effet antidopaminergique au niveau de la voie nigrostriée permettant une amélioration des symptômes extra pyramidaux. Le système cholinergique est impliqué dans plusieurs fonctions cérébrales telles que l'attention, la motivation, la mémoire de travail. Il agit par l'intermédiaire de deux types de récepteurs : muscariniques et nicotiniques.

Le blocage des récepteurs centraux entraîne une sédation qui est à la fois un effet recherché pour les épisodes d'agitation et un effet indésirable au long cours. Ce blocage peut entraîner d'autres effets indésirables tels que des difficultés attentionnelles et des troubles mnésiques (4) .

Le blocage des récepteurs périphériques provoque des effets indésirables atropiniques : trouble de l'accommodation, sécheresse buccale, rétention d'urines, constipation.

### **Le système adrénérgique :**

Les effets sur le système adrénérgique sont uniquement à l'origine d'effets secondaires indésirables tels que la sédation, l'hypotension et les troubles sexuels (4).

### **Le système histaminergique :**

Les antipsychotiques sont antagonistes des récepteurs H1 histaminergiques et provoquent ainsi des effets indésirables tels que la prise de poids par augmentation de l'appétit, l'hypotension et la sédation (4).

### **1.2.3. La spécificité d'action des antipsychotiques de seconde génération**

L'action antagoniste dopaminergique diffère peu entre les deux générations d'antipsychotiques. Les AP2G cibleraient cependant plus les récepteurs dopaminergiques du système limbique tandis que les AP1G cibleraient tous les récepteurs de façon indifférenciée (11).

Pharmacologiquement, on retrouve quatre propriétés qui les distinguent des AP1G (5).

- La première est celle évoquée précédemment de l'antagonisme sérotoninergique.
- La deuxième propriété est celle de la dissociation rapide des AP2G aux récepteurs dopaminergiques qui permettrait d'éviter les effets extrapyramidaux et l'hyperprolactinémie, sans pour autant ôter l'effet thérapeutique de la molécule, puisque le blocage récepteuriel n'a pas besoin d'être continu pour permettre une efficacité thérapeutique.
- La troisième est l'agonisme partiel du récepteur 5HT1A qui permettrait une augmentation de la libération de glutamate et de dopamine. Cette propriété diminuerait les symptômes extrapyramidaux et l'hyperprolactinémie mais aussi les symptômes cognitifs et négatifs.

- Et enfin, l'agonisme partiel des récepteurs D2 dopaminergiques. C'est le cas de certains AP2G notamment l'aripiprazole. Cet agonisme partiel permet un effet anti dopaminergique suffisant pour limiter les symptômes positifs au niveau méso limbique. Il permet également une libération de dopamine suffisante au niveau de la voie nigrostriée pour limiter les symptômes extrapyramidaux.

### 1.3. Effets secondaires métaboliques

Si l'apparition des AP2G a permis d'améliorer leur tolérance neurologique, leur arrivée sur le marché s'est accompagnée d'une recrudescence des effets secondaires métaboliques. Nous allons ici détailler ces différents effets : la prise de poids, le diabète et les dyslipidémies. Le syndrome métabolique étant le sujet de notre travail, il sera traité dans une partie réservée (12).

#### 1.3.1. Prise de poids

La prise de poids sous antipsychotique est un effet indésirable bien connu. Cet effet survient principalement lors de la prise d'antipsychotiques atypiques mais aussi sous antipsychotiques dits classiques. Elle apparaît rapidement lors de l'initiation d'un traitement antipsychotique, certaines études montrent que la majeure partie de la prise pondérale survient dans les 12 premières semaines et se poursuit par la suite (13). Cette prise de poids contribue à la prévalence du syndrome métabolique et à la majoration du risque cardio-vasculaire, mais est aussi un facteur de risque de mauvaise observance du traitement (14).

#### **Prévalence :**

Les prévalences retrouvées de l'obésité sous traitement antipsychotique varient selon les études et les molécules utilisées mais la prise de poids reste un effet indésirable très fréquent avec des prévalences oscillant de 15 à 75% des patients sous antipsychotique (15).

#### **Facteurs de prédisposition :**

Les facteurs de prédisposition de cette prise de poids peuvent être liés au patient lui même et/ou à la molécule utilisée.

- *Concernant ceux liés aux patients :*
  - Le sexe féminin (8).
  - Un âge inférieur à 45 ans (8).
  - Les patients avec un IMC initialement bas voire normal (8) au début de traitement.

- Les comorbidités addictives (16).
- Les patients naïfs de traitement antipsychotique sont plus sensibles aux effets thérapeutiques mais aussi indésirables de la molécule notamment la prise de poids (15).
- La durée du traitement influe également sur la prise de poids, les patients ayant un traitement au long cours ont un gain pondéral plus important puisque cet effet indésirable persiste avant d'atteindre une phase de plateau entre 9 mois et 3,5 ans de traitement (17).
- La sédentarité liée aux symptômes négatifs de la schizophrénie ainsi que les mauvaises habitudes alimentaires participent également à cette prédisposition (15).
- La prise de psychotropes associés (thymorégulateurs, antidépresseurs) (18).
- Des prédispositions génétiques sont aussi évoquées compte tenu de la grande variabilité des prises de poids (15).

○ *Concernant les facteurs liés aux molécules utilisées :*

La prise de poids n'est pas la même selon la molécule utilisée.

Les deux molécules les plus pourvoyeuses de prise de poids sont la clozapine et l'olanzapine. 70% des patients sous clozapine présentent un gain pondéral dans les premières semaines suivant l'initiation du traitement (8). Sous olanzapine, on atteint 40% des patients qui prennent du poids (+7%) sous traitement. Sous rispéridone, 34% des patients auraient une prise de 4 kilogrammes lors des 12 premières semaines de traitement. D'autres molécules sont moins pourvoyeuses de gain pondéral telles que l'aripiprazole et la chlorpromazine. Pour l'aripiprazole, la prévalence de la prise pondérale, atteint 8% (8).

La prise de poids des patients reste très dépendante de facteurs génétiques et environnementaux individuels puisque même pour des patients prenant un traitement identique à la même posologie, des variations pondérales importantes sont notées (19).

**Mécanismes - hypothèses physiopathologiques :**

Les théories scientifiques expliquant la prise de poids semblent simples : il s'agit soit de l'augmentation des apports caloriques, soit de la baisse des dépenses énergétiques (diminution de l'activité physique ou diminution du métabolisme de base). Pourtant, les mécanismes qui sous-tendent la prise de poids sous antipsychotiques sont plus complexes et seulement partiellement élucidés (8). Il semblerait que cette prise de poids résulte plus d'une augmentation des apports alimentaires que d'une modification du métabolisme de base (8). La régulation de l'équilibre énergétique est un phénomène physiologique complexe impliquant différents neurotransmetteurs, hormones et récepteurs (8). L'action des antipsychotiques ajoute un niveau de complexité à ces mécanismes. Ils agissent à deux niveaux : sur les neurotransmetteurs et au niveau endocrinien.

○ *Concernant leur action sur les neurotransmetteurs :*

Les antipsychotiques ont une action modulatrice des voies hypothalamiques impliquées dans les mécanismes de satiété, de régulation de la prise alimentaire et des dépenses énergétiques (19).

▪ La voie sérotoninergique : les récepteurs 5HT<sub>2C</sub> situés au niveau hypothalamique jouent un rôle dans les phénomènes de modulation de l'appétit notamment via la leptine (20). La clozapine et l'olanzapine, qui sont les deux antipsychotiques associés à la prise de poids la plus élevée, sont des agonistes inverses du récepteur 5HT<sub>2C</sub> (21). Le récepteur 5HT<sub>2A</sub> est également impliqué dans ces phénomènes de régulation de la prise alimentaire puisque son antagonisme augmenterait l'appétit et diminuerait la sensibilité à l'insuline.

▪ La voie dopaminergique : le rôle de la voie dopaminergique dans la prise de poids sous antipsychotique est peu évoqué. Pourtant certaines études sur des molécules agissant principalement par modulation dopaminergique (halopéridol et amisulpride) ont montré des augmentations de poids notables (22) : hausse de plus de 7% après 12 mois de traitement. Le blocage des récepteurs D<sub>2</sub> dans l'hypothalamus latéral provoquerait une hyperphagie. Celle-ci serait renforcée par l'hyperprolactinémie induite par le blocage des récepteurs D<sub>2</sub> hypophysaires (23).

▪ La voie histaminergique : les récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub> sont les plus impliqués dans la prise de poids (4) puisqu'ils jouent un rôle important dans la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique. L'affinité des antipsychotiques aux récepteurs H<sub>1</sub> est liée à la prise de poids : la puissance de l'antagonisme H<sub>1</sub> est corrélée positivement au pouvoir orexigène (4).

▪ La voie adrénergique : Le système adrénergique met en jeu les voies de la néoglucogénèse, de la glycolyse et de la lipolyse. La noradrénaline joue un rôle central dans la prise alimentaire mais le lien entre affinité pour les récepteurs adrénergiques des antipsychotiques et gain de poids n'est à ce jour pas établi (21).

○ *Concernant leurs effets endocriniens :*

L'effet endocrinien majeur des antipsychotiques notamment de deuxième génération, est celui qu'ils ont sur la régulation de l'insuline souvent impliqué dans la prise de poids.

La prise de poids se ferait par deux mécanismes : la résistance à l'insuline et l'augmentation de la sécrétion d'insuline (24). L'augmentation de sécrétion d'insuline a un effet anabolisant qui augmente l'adiposité et donc favorise le gain pondéral.

La leptine est une hormone anorexigène sécrétée par le tissu adipeux. Cette hormone a pour fonction d'informer le cerveau sur l'état des réserves de graisse. Son taux serait très élevé chez des personnes traitées par antipsychotiques et il est possible que cette hormone soit impliquée dans la prise de poids sous traitement. Chez un sujet naïf de traitement, la leptine inhibe la sécrétion du neuropeptide Y. Ce neuropeptide favorise l'augmentation de la prise alimentaire et la baisse de la

dépense énergétique. Il semblerait que lors de la prise d'antipsychotique, le rétrocontrôle exercé par la leptine sur le neuropeptide Y soit altéré (24).

○ *Concernant la sédation :*

La prise de poids induite par les antipsychotiques peut en partie être attribuée à l'action sédative des antipsychotiques qui diminuent les dépenses énergétiques. Cependant, il semblerait qu'elle résulte davantage des interactions des antipsychotiques avec les neurotransmetteurs.

Cette prise de poids accroît le risque de développer une maladie cardio-vasculaire et doit donc être considérée et induire des mesures thérapeutiques adaptées.

**Prévention - Prise en charge :**

Pour limiter le gain pondéral, la première chose est de choisir un antipsychotique bien toléré sur le plan pondéral (8). Ensuite, il est nécessaire d'informer le patient de cet effet indésirable, de lui dispenser des conseils hygiéno diététiques dans le but de modifier les habitudes alimentaires et de l'inciter à la pratique d'une activité physique.

D'après l'article de *Saravane* (25), si la prise de poids est supérieure à 7% du poids initial, un changement de traitement doit être envisagé, une recherche de diabète doit également être réalisée. La prise de poids doit amener à rechercher une obésité abdominale qui est un des paramètres du syndrome métabolique, indicateur du risque de développer une maladie cardio-vasculaire.

Une surveillance accrue du poids associée à une prise en charge nutritionnelle ou médicamenteuse, voire un changement de molécule, est recommandée par l'APA (8) lorsque l'IMC augmente de plus d'une unité pour un IMC supérieur ou égal à 18,5 kg/m<sup>2</sup>.

**1.3.2. Diabète**

Le diabète se définit biologiquement par la mesure d'une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L à 2 reprises. Le diabète est pourvoyeur de complications métaboliques aiguës mais aussi d'une majoration du risque cardio-vasculaire à long terme (8).

**Prévalence :**

En France, la prévalence du diabète est plus élevée dans la population psychiatrique (13%) que dans la population générale (3%) et ce même indépendamment de la prise d'antipsychotique (26). En effet, chez les patients schizophrènes non traités, il est retrouvé une prévalence du diabète de type 2, deux à quatre fois plus élevée que dans la population générale (8). Cette association pourrait s'expliquer par des facteurs génétiques communs et/ou être favorisée par l'intervention des hormones hyperglycémiantes du stress notamment le cortisol (8,27). D'autres facteurs de risque sont

impliqués : le mode de vie des patients psychotiques et les facteurs cités ci-dessus pour la prise de poids. D'ailleurs, au Canada, la schizophrénie est considérée comme un facteur de risque indépendant de diabète (28).

Outre la vulnérabilité spécifique des patients schizophrènes au diabète, les antipsychotiques peuvent provoquer l'aggravation voire l'apparition d'un diabète et constituent donc un facteur favorisant cette prévalence élevée (29). Lors de la mise sur le marché des phénothiazines, l'incidence du diabète a d'ailleurs été multipliée par quatre (8).

Les antipsychotiques les plus pourvoyeurs de diabète seraient la clozapine et l'olanzapine avec des taux respectifs allant jusqu'à 37% et 26% de patients diabétiques sous traitement (30).

Le type de diabète observé est principalement un diabète de type 2 lié dans la plupart des cas (80%) à un surpoids (31). Les diabètes de type 1 sont plus rares.

### **Mécanismes - Hypothèses physiopathologiques**

Sur la plan physiopathologique, le diabète de type 1 est lié à une carence insulinosécrétoire alors que le diabète de type 2 est secondaire à une insulino-résistance (16).

Une des hypothèses du développement du diabète de type 2 sous antipsychotique est indirecte et est celle de l'effet sédatif des antipsychotiques à l'origine d'une prise de poids importante, notamment au niveau abdominal. Cette graisse abdominale est due à l'augmentation de volume des adipocytes qui, par la compression des vaisseaux, diminuent l'apport sanguin et provoquent une hypoxie (32). L'hypoxie cellulaire induit une nécrose et une infiltration des macrophages dans le tissu adipeux. Les macrophages produisent de façon anormale des cytokines (IL1, IL6, TNF alpha, leptine, adiponectine...) qui prédisposent à un état inflammatoire chronique. Le tissu adipeux peut alors être considéré comme un tissu endocrine. L'infiltration des organes par les lipides induit une insulino-résistance puis une intolérance au glucose voire un diabète (33). Les antipsychotiques provoquent une majoration de la résistance à l'insuline périphérique associée à une augmentation de la sécrétion d'insuline (4).

Ces effets sont liés à l'affinité des antipsychotiques pour certains récepteurs, en particulier les récepteurs, M3, H1 et 5HT2C.

- Les récepteurs muscariniques M3 diminueraient la sécrétion d'insuline, en diminuant la capacité des cellules bêta de langerhans à produire de l'insuline lors des hyperglycémies.
- A travers leur rôle dans la prise de poids, les récepteurs histaminergiques H1 contribuent indirectement à l'insulino-résistance (4). La prise de poids sous antipsychotique favorise la sécrétion de leptine, hormone qui normalement diminue la sécrétion d'insuline et la prise

alimentaire mais augmente les dépenses énergétiques (4). Chez les sujets obèses, il existerait une résistance à la leptine.

- L'effet antagoniste des récepteurs 5HT<sub>2C</sub> des antipsychotiques favorise l'insulinorésistance.
- La sécrétion d'insuline est médiée par les catécholamines via des récepteurs adrénergiques. Les antipsychotiques, eux, ont un effet antagoniste des récepteurs alpha 1 adrénergiques (4).

### **Prévention - Prise en charge**

En matière de prévention, les troubles du métabolisme du glucose doivent être recherchés avant l'instauration du traitement notamment s'il s'agit de clozapine ou d'olanzapine (8).

Une fois le traitement instauré une surveillance glycémique régulière est recommandée, même en l'absence de gain pondéral. Cette surveillance doit être effectuée de façon plus rapprochée si la prise de poids dépasse les 7% et/ou est rapide.

Si un diabète apparaît au décours d'un traitement antipsychotique, la molécule utilisée doit être changée ou si c'est impossible, elle doit être utilisée à la posologie minimum efficace (8). Des molécules au profil métabolique plus favorable doivent être utilisées telles que l'amisulpride ou l'aripiprazole. Après l'arrêt de l'antipsychotique utilisé un retour à la normale de la glycémie est observé dans les jours voire les semaines qui suivent (30,34).

Des mesures hygiéno diététiques doivent être dispensées. Si malgré l'arrêt du traitement le diabète persiste, il sera nécessaire d'introduire un traitement par anti diabétiques oraux ou insuline.

L'orientation vers une prise en charge spécialisée avec un endocrinologue est recommandée (33).

La proportion de patients schizophrènes diabétiques non traités s'élèverait à 30% selon l'étude CATIE (35).

### **1.3.3. Dyslipidémies**

L'exploration des anomalies lipidiques comprend la mesure du taux de cholestérol, du HDL, du LDL et de triglycérides. Les hyperlipidémies sont un facteur de risque cardio-vasculaire majeur et doivent être autant considérées et prises en charge que le surpoids et le diabète (4).

#### **Prévalence :**

Le taux de dyslipidémie est élevé chez les patients schizophrènes, *Mitchell et al* (29), dans leur méta-analyse regroupant 77 études de patients schizophrènes, retrouvent un taux de 40% d'hypertriglycéridémie chez ces patients et 43% auraient un faible taux de HDL-cholesterol.

Les taux de dyslipidémie varient selon les molécules utilisées. L'étude EUFEST (22), retrouve des taux d'hypercholestérolémie de 56% pour l'olanzapine et 28% pour la quétiapine et des taux d'hypertriglycéridémies de 39% pour l'olanzapine et 26% pour la quétiapine.

Les molécules ayant le retentissement négatif le plus important sur le métabolisme lipidique semblent être d'après les études : l'olanzapine, la clozapine et la quétiapine. L'aripiprazole aurait un effet bénéfique avec une diminution des taux de triglycérides et de cholestérol (30).

Les facteurs prédisposant aux dyslipidémies (36) sont le surpoids, le diabète, l'hypertension artérielle, le tabagisme, la sédentarité et encore une alimentation non équilibrée.

### **Mécanismes - Hypothèses physiopathologiques :**

Les dyslipidémies secondaires à la prise d'un traitement antipsychotique sont principalement des hypercholestérolémies et des hypertriglycéridémies (8). Les mécanismes physiopathologiques qui sous tendent ces anomalies, ont été peu étudiés. Celles-ci sont induites par une action des antipsychotiques sur les lipides sanguins et par stimulation de la lipogénèse (16). Dans la population générale, il a été démontré que l'obésité augmente le risque de dyslipidémie (37). Cependant, la prise de poids n'est pas toujours corrélée à une anomalie du bilan lipidique, c'est pourquoi, certaines études ont supposé l'influence de facteurs pharmacogénétiques selon l'individu et le type d'antipsychotique utilisé (38).

Par ailleurs, la lipolyse induite par la résistance à l'insuline est également un des mécanismes qui provoque des hypertriglycéridémies et des hypercholestérolémies (24) .

### **Prévention - Prise en charge :**

Si des anomalies du bilan lipidique apparaissent après introduction d'un antipsychotique, il faut quand cela est possible, en pesant le rapport bénéfice/risque, arrêter l'antipsychotique responsable. Il doit alors être remplacé par une molécule ayant une meilleure tolérance lipidique. Une diminution des posologies doit être envisagée si le changement de molécule n'est pas possible. La plupart du temps, les dyslipidémies disparaissent à l'arrêt du traitement (30).

Si les troubles persistent, un traitement hypolipémiant peut être mis en place.

La population psychiatrique atteinte de dyslipidémie est souvent sous-diagnostiquée et sous traitée, l'étude CATIE montre que 88% des patients présentant une dyslipidémie n'avaient pas de traitement hypolipémiant (35).

### 1.3.4. Profils métaboliques des différents antipsychotiques

Les antipsychotiques ont des profils métaboliques variables.

Une étude récente montre que le risque de diabète est 1,32 fois plus important pour les antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques (33). Les AP2G ont pour avantage d'avoir une tolérance neurologique nettement meilleure que celle des AP1G au prix d'effets secondaires métaboliques plus importants. Au sein des antipsychotiques de seconde génération, le profil métabolique varie également. Les traitements les plus pourvoyeurs de diabète apparaissent être la clozapine et l'olanzapine, ils sont également à l'origine d'une prise de poids importante. La rispéridone et la quétiapine ne sont pas associées au diabète de façon systématique. Quant à l'aripiprazole, elle ne semble pas associée à un risque d'hyperglycémie (39).

Le tableau suivant présente l'impact métabolique en fonction des molécules, il a été établi à partir d'une revue de la littérature (30) et d'une étude de *Leutch et al* (40).

**Tableau 1 : Profils métaboliques des antipsychotiques (30,40)**

Molécules	Risque métabolique	Glycémie	Poids	Dyslipidémies			
				Triglycérides	Cholestérol total	HDL	LDL
Clozapine	Elevé	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑	↓	±
Olanzapine	Elevé	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↓	±
Rispéridone	Modéré	↑	↑	±	±	±	±
Amisulpride	Modéré	0	↑	0	0	0	0
Aripiprazole	Bas	0	±	0	0	0	0

#### **RESUME**

- *Antipsychotiques : Antagonistes des récepteurs D2.*
- *Plusieurs classes : 2<sup>ème</sup> génération ► meilleure tolérance neurologique mais risque métabolique.*
- *Profils métaboliques différents selon les molécules.*
- *Population psychiatrique vulnérable sur le plan des facteurs de risque cardio-vasculaire.*
- *Antipsychotiques peuvent être à l'origine du développement ou de l'exacerbation d'une prise de poids, d'un diabète ou d'une dyslipidémie.*
- *Effets secondaires souvent sous diagnostiqués et non traités.*
- *Majore la mortalité cardio-vasculaire et existence de mesures thérapeutiques efficaces.*

## 2. Le syndrome métabolique

### 2.1. Définitions

Historiquement, ce syndrome a porté plusieurs noms : le syndrome X de *Reaven*, le syndrome d'insulino-résistance, le syndrome d'obésité centrale, la taille hypertriglycéridémique, le quartel mortel. Après *Kylin* en 1923, c'est *Reaven* en 1988 (41) qui fait l'hypothèse de l'insulino-résistance comme mécanisme central de ce syndrome qu'il nomme le « syndrome X ».

Il regroupe un ensemble d'anomalies cliniques et de perturbations biologiques (Obésité androïde, hypertension artérielle, dyslipidémie, diminution de la tolérance au glucose), partiellement ou totalement exprimées, dont l'association est prédictive du risque accru de développer une maladie cardio-vasculaire par rapport à la population générale (42). Si plusieurs définitions coexistent, leur but est identique : estimer le risque de développer une maladie cardio-vasculaire ou un diabète de type II.

La prévalence de ces pathologies cardio-vasculaires augmente de façon significative depuis plusieurs années, associée à l'augmentation des taux d'obésité et de diabète de type II. L'identification des patients à risque est alors un enjeu majeur de santé publique, notamment en terme de prévention et d'intervention thérapeutique. Plusieurs groupes d'experts ont ainsi tenté de catégoriser cette population en définissant les critères cliniques du syndrome métabolique.

Depuis, de nombreuses définitions ont été données à ce syndrome, nous les avons rassemblées dans un tableau pour permettre une représentation globale et une comparaison des différentes définitions afin de définir la plus utilisée et pertinente cliniquement.

C'est d'abord l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS), en 1998 qui établit une définition se basant sur les hypothèses physiopathologiques de survenue des maladies cardio-vasculaires (43). Elle comporte un critère principal : la sensibilité diminuée à l'insuline ou anomalie de la régulation du glucose. L'évaluation de cette sensibilité diminuée à l'insuline se fait via la mesure de l'insulinémie par la méthode du clamp euglycémique hyperinsulinémique, nécessitant la pose d'une voie veineuse périphérique et donc difficilement réalisable en pratique courante (43). Les critères sont détaillés dans le tableau récapitulatif.

C'est ensuite l'*European Group for the study of Insulin Resistance* (EGIR) en 1999 qui donnera une nouvelle définition en gardant comme critère principal l'insulino-résistance (hyperinsulinémie à jeun). Ces critères diagnostiques semblent plus facilement applicables en pratique clinique.

Compte tenu de la difficulté de mesurer l'insulino résistance en pratique clinique, le paramètre qui la remplace est l'hyperglycémie à jeun.

En 2001, la *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* (44) (NCEP/ATP III) établit une nouvelle définition non basée sur les hypothèses physiopathologiques qui sous tendent le syndrome métabolique.

Devant l'hétérogénéité des définitions tant sur le plan des valeurs que des critères retenus, *l'American Heart Association/National Heart Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI) en 2004 et *l'International Diabetes Federation* (IDF) (42) en 2005 proposent leurs propres définitions du syndrome métabolique. Néanmoins, les deux instances ne s'accordent pas totalement sur la valeur à attribuer à l'obésité abdominale, l'IDF en fait un critère obligatoire considérant qu'il s'agit du paramètre clinique le mieux corrélé à l'insulino résistance.

En 2009, une définition consensuelle de *l'IDF/AHA/NHLBI* a pu être élaborée en excluant l'obésité abdominale comme pré-requis obligatoire mais en maintenant des critères de définition de cette obésité en fonction de l'ethnie.

Les différentes définitions coexistent et ont été remises en cause, aucune d'entre elles n'est définie comme prévalent sur les autres. Les critères cliniques de la définition de l'IDF ont été jugés comme trop laxistes (abaissement du seuil de périmètre abdominal), augmentant de façon significative la prévalence et remettant en cause la pertinence de ce diagnostic. C'est pour cette raison que la définition est revue en 2009, avec la possibilité de choisir comme seuil du tour de taille soit les données de la NCEP-ATPIII soit celles de l'IDF (45). Les définitions les plus utilisées sont celles de la NCEP et de l'IDF tant en pratique clinique qu'en recherche épidémiologique.

Le tableau de la page suivante regroupe ces différentes défintions.

**Tableau 2 : tableau récapitulatif des différentes définitions du syndrome métabolique.**

(42–44,46)

	OMS 1998	EGIR 1999	NCEP / ATP III 2001	IDF 2005	IDF/AHA/NHBLI 2009
Définitions	<b><u>Anomalie de la régulation du glucose</u></b> et/ou <b><u>insulinorésistant</u></b> e associée à au moins 2 des critères suivants	Insulinorésistance ou hyperinsulinémie jeun, sans diagnostic de diabète, associée à au moins 2 critères suivants	Au moins 3 des critères suivants	Tour de taille élevé associé à au moins 2 des critères suivants	Au moins 3 des critères suivants
Glycémie à jeun	/	≥ 1,1 g/L	≥ 1,1 g/L (2001) ou ≥ 1g/L (2004) ou traitement	≥1,0 g/L ou traitement	≥1,0 g/L ou traitement
Triglycérides	≥1,5 g/L et/ou HDL-c bas	>1,75 g/L et/ou HDL-c bas ou traitement	>1,5 g/L ou traitement	>1,5 g/L ou traitement	>1,5 g/L ou traitement
HDL-c	Hommes : <0,35g/L Femmes : <0,39g/L	<0,39 g/L et/ou TG élevé ou traitement	Hommes : <0,40 g/L Femmes : >0,50 g/L	Hommes : <0,40 g/L Femmes : >0,50 g/L	Hommes : <0,40 g/L Femmes : >0,50 g/L
HTA	PAS ≥140 mmHg et/ou PAD ≥90 mmHg ou traitement	PAS ≥140 mmHg et/ou PAD ≥90 mmHg ou traitement	PAS ≥130mmHg et/ou PAD ≥85mmHg ou traitement	PAS ≥130mmHg et/ou PAD ≥90mmHg ou traitement	PAS ≥130mmHg et/ou PAD ≥85mmHg ou traitement
Tour de taille	/	Hommes : ≥ 94 cm Femmes : ≥ 80 cm	Hommes : ≥102 cm Femmes : ≥88 cm ou IMC ≥30	<b><u>Critère obligatoire.</u></b> <b><u>Varie selon groupe ethnique.</u></b> <b><u>En Europe:</u></b> <b><u>Hommes : ≥ 94 cm</u></b> <b><u>Femmes : ≥ 80 cm</u></b>	Seuils variant selon le groupe ethnique. - Non européens : seuils IDF 2005. - Européens : Critères IDF ou NCEP/ATP III ou IMC ≥30
Rapport taille/hanche	Hommes >0,90 Femmes >0,85 ou IMC >30	/	/	/	/
Albuminurie	>20 ug/min	/	/	/	/

*Les critères en gras et soulignés correspondent à des critères obligatoires.*

## 2.2. Prévalence en population générale

Du fait des différentes définitions qui co existent, des variations de prévalences importantes sont retrouvées allant de 0,8 à 35,3% (47).

Une étude (48) a comparé la prévalence du syndrome métabolique en fonction des définitions de la NCEP-ATP III et de l'IDF dans une population australienne. La prévalence du syndrome métabolique défini selon l'IDF était de 22,8 % des patients, majoritairement des hommes, contre 15 % avec la définition de la NCEP-ATP III. Cette différence, s'explique en partie, par la définition de l'IDF qui utilise des seuils de périmètre abdominal inférieurs.

La prévalence aux États-unis est le plus souvent définie par les critères NCEP-ATPIII. Ainsi, celle-ci est considérable puisqu'un américain sur 4 (24 % chez les hommes, 23% chez les femmes) souffre d'au moins 3 des 5 critères répondant à la définition NCEP-ATP III (49). On ne retrouve donc pas de différence de genre, mais en ce qui concerne les différences d'âges : 6,4 % des 12-19 ans ont un syndrome métabolique et 43,5% des plus de 60 ans (50).

Il semblerait que cette prévalence soit en augmentation constante puisqu'une étude américaine NHANES III met en avant une majoration de la prévalence de 3 points entre 1994 et 2000, mise en lien avec la recrudescence du syndrome métabolique chez les femmes (51).

Une étude menée par l'OMS en Europe basée sur la cohorte MONICA (Multinational MONitoring of trends and determinants in CARDiovascular disease) (52) retrouvait des prévalences de 20% pour les hommes et 32% pour les femmes selon les critères NCEP-ATPIII.

En France, l'étude DESIR (Données Épidémiologiques sur le Syndrome d'InsulinoRésistance) regroupait une cohorte de plus de 4000 personnes, hommes et femmes âgés de 30 à 64 ans qui bénéficiaient d'un bilan de santé systématique tous les 3 ans. Les prévalences diffèrent selon les critères utilisés, le sexe et l'âge. Cependant, la prévalence reste élevée et un adulte sur 5 serait touché selon les critères NCEP-ATPIII, 16% des hommes et 11% des femmes (53).

D'autres paramètres sont responsables d'une variation de cette prévalence, notamment, l'âge des patients, la sédentarité, le statut socio-économique, l'intoxication tabagique, la qualité de vie, le lieu d'habitation (régime méditerranéen) et même l'ethnie (49).

Néanmoins, il est admis que la prévalence du syndrome métabolique, quelle que soit la définition, est estimée à 20 à 25 % de la population adulte occidentale (49).

### 2.3. Physiopathologie du syndrome métabolique

Le phénomène physiopathologique le plus communément admis est celui de la résistance à l'insuline. Il existe pourtant d'autres processus physiologiques associés, notamment un état inflammatoire chronique mais aussi une obésité abdominale et des troubles de la coagulation.

Le premier phénomène est donc la **résistance à l'insuline** qui s'exprime par la diminution de son action sur les cellules qu'elle cible : cellules hépatiques, musculaires et du tissu adipeux. Les cellules ont une réponse moindre à l'insuline et ne permettent pas l'entrée du glucose en intracellulaire ce qui altère la glycogénèse et la néoglucogénèse hépatique (32,54). L'accumulation de glucose dans la circulation sanguine provoque une hyperglycémie. En compensation et pour tenter de maintenir l'homéostasie glycémique, les taux sanguins d'insuline augmentent par hypersécrétion des cellules pancréatiques, on parle d'hyperinsulinémie compensatrice. Par la suite les cellules pancréatiques s'épuisent ainsi que la production d'insuline, ceci provoque une intolérance au glucose voire un diabète de type 2.

La résistance à l'insuline a également un effet sur le métabolisme lipidique avec une levée d'inhibition de la lipolyse dans le tissu adipeux et une diminution de la lipogénèse. Ceci a pour conséquence une accumulation de graisse dans les tissus ectopiques et une majoration du taux de triglycérides circulants et du LDL-cholestérol et une diminution du HDL cholestérol.

Cette résistance à l'insuline favorise également l'athérosclérose puisque l'insuline stimule normalement la production endothéliale de monoxyde d'azote (NO) qui est vasodilatateur. Cette vasodilatation diminue le risque thrombotique en diminuant l'adhésion et l'agrégation plaquettaire (55).

Le deuxième phénomène étiopathogénique qui sous tend le syndrome métabolique est **l'obésité abdominale**.

Un des critères quasiment toujours retrouvé dans les différentes définitions vues ci-dessus est celui du périmètre abdominal augmenté. Il est le reflet de l'obésité abdominale et de la localisation viscérale et intra-abdominale du tissu adipeux. Il existe 2 types de tissu adipeux est de 2 types : la graisse brune qui élimine l'excès énergétique sous forme de chaleur et la graisse blanche qui stocke le surplus énergétique sous forme de triglycérides. Le syndrome métabolique est lié à l'accumulation de graisse blanche au niveau abdominal (55,56).

Le tissu adipeux constitue alors une glande endocrine sécrétant différentes adipocytokines (IL1, IL6, TNF alpha, adiponectine..) qui favorisent l'état d'inflammation chronique et interviennent dans la régulation de la sensibilité à l'insuline. Le TNF alpha a un rôle important et favorise

l'inflammation. Il est sécrété par les macrophages du tissu adipeux, il diminue la sensibilité à l'insuline des adipocytes et augmente la libération d'acides gras libres, ce qui provoque des dyslipidémies. La leptine est également sécrétée par le tissu adipeux. C'est une hormone régulatrice de la satiété, son taux diminue avec la satiété. Chez le sujet obèse, une résistance à la leptine est retrouvée et des taux élevés ne diminuent pas l'appétit. La leptine est également pro inflammatoire et favorise l'hypertension artérielle. D'autres cytokines dont nous ne détaillerons pas les effets ici, participent à la physiopathologie du syndrome métabolique.

La **dysfonction endothéliale** est un troisième phénomène qui sous tend le syndrome métabolique. Les perturbations du métabolisme glycémique et lipidique provoquent une diminution des taux de NO par altération de sa synthèse et de sa libération. L'insuline a normalement un effet vasodilatateur par le biais de la stimulation de la production de NO. La résistance à l'insuline provoque alors une diminution de la production de NO et donc une moindre vasodilatation qui peut favoriser l'hypertension artérielle.

L'hypertension artérielle est également favorisée par l'action de l'insuline et de l'hyperglycémie sur le système rénine angiotensine (56).

La coagulation est aussi touchée par le syndrome métabolique, avec une augmentation du risque thrombotique par l'altération de la production hépatique de facteurs de la coagulation.

## 2.4. Implications cliniques

L'association des critères composant le syndrome métabolique a pour but clinique de déterminer un risque de développer une maladie cardio-vasculaire. C'est également un outil prédictif du diabète de type II (57). Il existe un lien fort entre le risque de survenue d'une pathologie cardio-vasculaire et le nombre de critères du syndrome métabolique (58).

Plusieurs études ont tenté de chiffrer la prédictibilité de ce syndrome.

Aux États-Unis, un programme d'évaluation de la santé et de la nutrition de la population américaine a été réalisé et a permis d'étudier un certain nombre de données sur le syndrome métabolique notamment (NHANES III) (44).

- *Concernant le sur-risque de diabète* : Les chiffres qui ressortent de cette étude ont montré une association courante du syndrome métabolique au diabète de type II : 43,5% des américains de plus de 50 ans répondaient aux critères du syndrome métabolique et dans ces 43,5%, un tiers (14,8%) des patients étaient diabétiques alors que peu de patients présentaient un diabète sans présenter de syndrome métabolique.

Une autre étude cote ce sur-risque en montrant que les patients présentant un syndrome métabolique auraient un risque cinq fois plus élevé de développer un diabète de type 2 (59). Pour d'autres, ce taux est jusqu'à 10 fois plus élevé (45).

Cependant la valeur prédictive du syndrome métabolique en terme de diabète reste à nuancer puisque certaines études ont montré que l'association des critères du syndrome métabolique n'était pas plus prédictive de la survenue d'un diabète que la simple présence d'une intolérance au glucose ou insulino-résistance (60).

- *Concernant le sur-risque de cardiopathie ischémique* : l'excès de risque de cardiopathie ischémique chez les sujets présentant un syndrome métabolique serait de 37,4% pour les patients sans diabète associé et de 54,7% pour ceux ayant un diabète associé (57).
- *Concernant le sur-risque de mortalité* : selon la définition de la NCEP ATP III, le syndrome métabolique est associé à un risque de décès dans les 13 ans, multiplié par 3,5 pour la mortalité coronarienne, par 2,7 pour la mortalité cardio-vasculaire et par 1,5 pour la mortalité toutes causes. Ceci en comparant ce risque à des sujets ne présentant aucun facteur de risque.

Ces chiffres nous permettent aisément de comprendre l'importance de dépister un tel syndrome, pour mettre en place les mesures préventives et thérapeutiques nécessaires.

Cependant certains auteurs (61) questionnent la valeur prédictive associée au syndrome métabolique et donc sa validité. Le score de Framingham est également un score qui évalue le risque de mortalité cardio-vasculaire qui peut être mis en parallèle du syndrome métabolique. Pour certains, le syndrome métabolique ne serait pas meilleur prédicteur du risque cardio-vasculaire compte tenu de valeurs définies selon l'American Diabetes Association (61) de façon arbitraire.

## RESUME

▪ *Syndrome métabolique : association de perturbations clinico-biologiques (HTA, Obésité androïde, dyslipidémie, diminution de la tolérance au glucose). Plusieurs définitions coexistent.*

▪ *Prévalence : 20 à 25% de la population générale.*

▪ *Physiopathologie : plusieurs mécanismes : résistance à l'insuline, obésité abdominale, dysfonction endothéliale.*

▪ *Implications cliniques : Valeur prédictive du risque cardio-vasculaire.*

*Majore mortalité x 1,5, sur-risque de diabète x 5, sur- risque de cardiopathie ischémique x 3,5.*

### 3. Le syndrome métabolique en population psychiatrique

#### 3.1. Prévalence en milieu psychiatrique

Nous retrouvons une grande variabilité dans les chiffres de prévalence du syndrome métabolique dans la population psychiatrique (29 à 51% (45)) puisqu'à l'absence de consensus concernant la définition du syndrome métabolique, s'ajoute la grande variabilité de cette population (avec ou sans traitement...).

L'étude CATIE relève une prévalence plus importante que dans la population générale avec une prévalence globale de 41% soit 36% pour les hommes et 51,6% pour les femmes (critères NCEP ATP III) (62).

*Saari et al* (63), auteurs d'une étude finlandaise, déclarent que le syndrome métabolique est 3,7 fois plus présent chez les patients schizophrènes que dans la population générale.

Les chiffres de l'étude canadienne de *Cohn* (64), rapportent un ratio d'un peu plus de 2 avec des prévalences allant de 42,6 % pour les hommes et 48,5% pour les femmes dans le groupe patient contre respectivement 24% et 23% dans le groupe témoin.

En 2015, une étude multicentrique sur une cohorte française de 240 patients a été menée par *Godin et al* (65), une prévalence de 24,2% a été retrouvée selon les critères IDF contre 10% pour la population générale. Quelques caractéristiques ressortaient pour les patients présentant un syndrome métabolique notamment un âge supérieur, une pathologie qui évoluait depuis plus longtemps et un IMC significativement plus élevé.

Actuellement, il est établi que le syndrome métabolique est deux à trois fois plus fréquent dans la population de patients souffrant de schizophrénie que dans la population générale (34).

En population psychiatrique, le gradient semble donc être inversé concernant le genre, en effet, les femmes atteintes de schizophrénie présenteraient plus fréquemment un syndrome métabolique que les hommes contrairement aux données retrouvées pour la population générale (34). Le syndrome métabolique est également fréquent chez les jeunes patients (62).

Les facteurs influençant cette prévalence seraient l'âge et l'ancienneté de la pathologie. L'intensité des symptômes ne semble pas influencer cette prévalence.

Les données sur l'influence de la durée de la maladie sont variables et contradictoires.

*De hert et al*, (66) sur une cohorte de 415 patients avaient montré que plus la maladie était ancienne, plus la prévalence du syndrome métabolique était importante : 21 % (critères NCEP ATP III) pour des patients dont la pathologie évoluait depuis moins de 10 ans contre 36,7% pour des patients diagnostiqués depuis plus de vingt ans.

Même si la plupart des études vont dans le sens d'une influence de la durée de la maladie sur la prévalence, toutes ne retrouvent pas ce résultat. *Gardner-Sood et al* (67) ne trouvaient pas de

différence significative en terme de durée d'évolution de la pathologie entre les patients présentant un syndrome métabolique et ceux n'en présentant pas.

D'autres études (68,69) ne retrouvent pas de différence significative dans la prévalence du syndrome métabolique entre patients schizophrènes et population générale. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que ces études sont menées chez des sujets jeunes naïfs de traitement ou venant de le débiter, pour lesquels la pathologie évolue depuis peu de temps.

Du fait des nombreuses définitions, les données sur la prévalence varient de façon sensible d'une étude à l'autre. Ce syndrome n'en reste pas moins, très fréquent dans la population générale et encore plus chez les patients psychiatriques. La tendance irait d'ailleurs dans le sens d'une progression croissante de ce syndrome.

### **3.2. Vulnérabilité indépendamment de la prise d'antipsychotiques**

L'association entre schizophrénie et troubles métaboliques est retrouvée dans des écrits précédant l'introduction de la chlorpromazine, premier antipsychotique découvert en 1952 (2). Ainsi, les données de la littérature lient ces deux pathologies par des facteurs génétiques au delà des effets secondaires des antipsychotiques. Ce lien historique semble résider dans deux dimensions distinctes. L'une souvent évoquée est celle des caractéristiques psychosociales communes de cette population, l'autre moins connue est celle d'un lien génétique hypothétique.

Enfin, chaque facteur de risque cardio-vasculaire (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, obésité, tabagisme) pris individuellement est plus fréquent chez les patients schizophrènes. Or, la multiplication de ces facteurs de risque expose à une plus grande probabilité de développer un syndrome métabolique.

Ainsi, le taux de mortalité standardisé indépendamment de la prise d'antipsychotique serait 3,6 fois plus élevé que celui de la population générale (70) et l'espérance de vie serait diminuée de 20 à 25 ans chez les patients atteints de pathologies mentales. Cet excès de mortalité est partiellement associé aux suicides mais est aussi en lien avec la prévalence importante des comorbidités cardio-vasculaires et métaboliques qui sont d'ailleurs la 1<sup>ère</sup> cause de décès dans cette population (71).

#### **3.2.1. Vulnérabilité extrinsèque**

En 2011, *Rami Bou khalil* (2) évoque dans une revue de la littérature plusieurs causes à cette susceptibilité au syndrome métabolique indépendamment de la prise d'antipsychotique.

Les symptômes négatifs de la pathologie, en particulier l'apragmatisme, sont souvent à l'origine d'un mode de vie favorisant les risques cardio-vasculaires : les conduites addictives, la sédentarité, de mauvaises habitudes alimentaires. La schizophrénie par la désorganisation psychique et les

symptômes négatifs qu'elle entraîne, favorise par elle même la survenue de troubles métaboliques (62). Un cercle vicieux peut alors s'installer par la présence de facteurs de risque cardio-vasculaires qui grève à la fois le pronostic vital et le pronostic fonctionnel. Le patient peut alors avoir une vision altérée de sa santé physique et une plus faible compliance au traitement, souvent corrélée à une plus forte prévalence des symptômes thymiques et dépressifs (46,72).

- ***La sédentarité :***

La sédentarité est un facteur de risque majeur de développer une maladie cardio-vasculaire. Les causes évoquées de cette plus grande sédentarité chez le patient schizophrène sont à la fois des facteurs directement liés à la maladie comme les symptômes négatifs, l'apragmatisme mais aussi des effets attribuables aux traitements tels qu'une sédation excessive.

- ***Les habitudes alimentaires :***

Des études ont montré que le régime alimentaire des patients schizophrènes est souvent plus riche en aliments gras et en sucres. Leurs apports caloriques journaliers sont également plus importants.

- ***Les addictions :***

Il s'agit principalement du tabac, facteur de risque cardio-vasculaire bien connu qui favorise l'insulinorésistance et donc le diabète mais aussi les dyslipidémies et l'athérosclérose. La prévalence du tabagisme chez les patients schizophrènes varie selon les études (45 à 88%), mais les taux sont toujours au dessus de ceux de la population générale (73). L'utilisation de l'alcool et de cannabis est également très fréquente dans cette population. La prévalence de leur consommation est variable selon les études mais est toujours supérieure à celle de la population générale. Ces deux substances favorisent la prise de poids et donc le syndrome métabolique.

- ***Le rôle des traitements associés :***

Les thymorégulateurs et les antidépresseurs sont également pourvoyeurs de gain pondéral.

- ***L'accès aux soins :***

A cette vulnérabilité, s'ajoute bien souvent un défaut de prise en charge somatique de ces patients avec un sous-diagnostic des maladies cardio-vasculaires et de fait un défaut de prise en charge thérapeutique.

Le suivi des patients souffrant de troubles mentaux semble clairement être un enjeu de santé publique justifiant la mise en place d'une surveillance clinico-biologique au long cours pour permettre une prise en charge en cas de survenue de troubles métaboliques.

Par ailleurs, il apparaît que certains facteurs de risque ne sont pas liés au mode de vie des patients mais bien à une vulnérabilité inhérente au sujet.

### 3.2.2. Vulnérabilité intrinsèque

#### ○ *L'hypercortisolémie* :

:

Une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), commune aux deux pathologies, est responsable d'un hypercorticisme retrouvé conjointement dans les troubles métaboliques et dans la schizophrénie. Les patients schizophrènes auraient une sensibilité majorée de leur axe HHS, au stress métabolique, par rapport aux sujets indemnes (74). La production en excès de cortisol liée à l'hyperactivité de l'axe HHS chez les patients prédisposés à la psychose, stimule le système dopaminergique et est à l'origine de symptômes psychotiques. L'activation continue de cet axe est également pourvoyeuse de diabète (75). En effet, il est démontré que l'hypercortisolémie chronique favorise l'insulinorésistance, l'hypertiglycémie et l'accumulation de graisse viscérale (76).

#### ○ *L'obésité* :

:

Il existerait un mécanisme physiopathologique commun supposé entre schizophrénie et obésité abdominale. Cette obésité expose les patients au risque élevé de développer un syndrome métabolique. La fréquence de l'obésité abdominale est augmentée au sein des populations de patients psychotiques (77) qui développeraient une plus grande masse de lipides intra-abdominale que les sujets indemnes. Beaucoup d'études évoquent l'IMC des patients sous traitements antipsychotiques mais nous avons relativement peu de données sur les patients naïfs de traitement.

#### ○ *Le diabète* :

On retrouve un taux de diabète de type 2 élevé (19%) chez les apparentés de patients schizophrènes. Cette susceptibilité nous amène à questionner un éventuel terrain génétique ou au moins des facteurs génétiques communs à ces deux pathologies (78). L'épidémiologie du diabète dans les populations psychiatriques retrouve un taux multiplié par 2 ou 3 de diabète chez les schizophrènes par rapport à la population générale ce qui correspond à une prévalence qui varie de 10 à 15% (62). Cette prévalence augmenterait dès le premier épisode psychotique avec des taux de 7 à 10% (79).

#### ○ *Les dyslipidémies* :

Le risque relatif de présenter une dyslipidémie chez le patient schizophrène est multiplié par 5 (2).

#### ○ *Les facteurs génétiques prédisposant* :

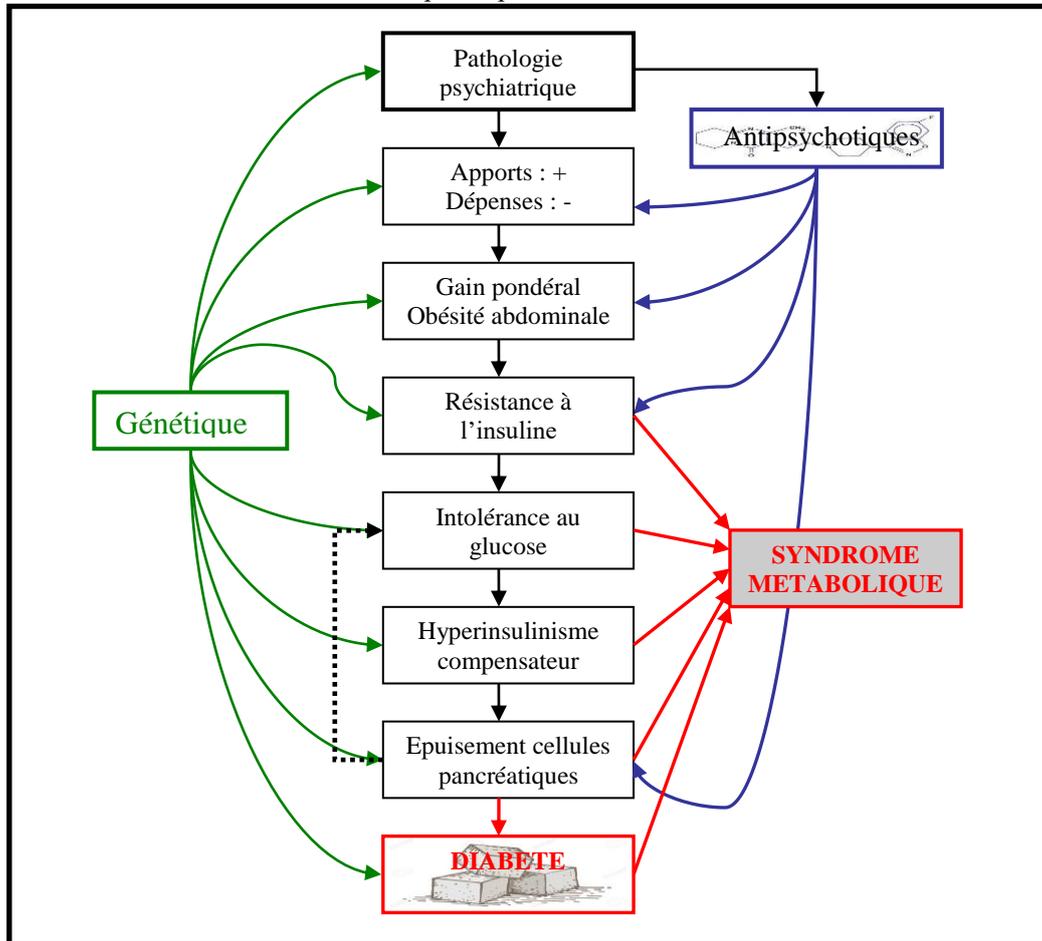
Une possible prédisposition génétique commune à la schizophrénie et aux atteintes métaboliques trouverait son origine dans des mutations de gènes codant pour l'adiponectine ou pour des récepteurs sérotoninergiques. En effet, d'un point de vue épidémiologique, on retrouve chez 30% des patients schizophrènes une histoire familiale de diabète de type II (2). Des mutations sur certains gènes seraient également liées à un gain pondéral. Il s'agit notamment du gène de la leptine, du TNF-alpha, du 5HT2C et des récepteurs adrénergiques bêta 3 et alpha 1 (80).

### 3.3. Physiopathologie du syndrome métabolique sous antipsychotique

Les antipsychotiques peuvent favoriser l'apparition d'un syndrome métabolique par différents mécanismes. La figure suivante inspirée du travail de *Scheen et al* (18) résume ces mécanismes.

**Figure 1 : Impact des antipsychotiques sur le métabolisme (18)**

Adapté d'après *Scheen et al*



Comme vu précédemment, les antipsychotiques augmentent l'appétit et donc les ingesta. Leur effet sédatif peut également diminuer les dépenses énergétiques. En découle une prise de poids, principalement au niveau abdominal. L'augmentation de la graisse viscérale va être à l'origine d'une résistance à l'insuline qui favorise l'apparition du diabète et s'accompagne souvent de troubles lipidiques se caractérisant par l'augmentation des triglycérides et la diminution des HDL. Cette prise de poids s'accompagne aussi d'une augmentation de la pression artérielle. Par ailleurs, des facteurs génétiques individuels influent sur chaque paramètre du schéma ci-dessus.

La survenue de ce syndrome est relativement précoce et les principaux effets secondaires métaboliques surviennent dans la première année de traitement. *Perez-Iglesias et al* (81), retrouvait dans son étude incluant 170 patients en initiation de traitement pour un premier épisode psychotique, que la majeure partie du gain pondéral (85% du gain total) avait lieu la première année tout comme les modifications du bilan lipidique.

### 3.4. Particularités selon l'âge

Si les profils de tolérance métabolique ne sont pas les mêmes selon les molécules, il existe également des différences de tolérance notamment métabolique en fonction de l'âge du sujet.

#### 3.4.1. Chez l'enfant

La définition du syndrome métabolique chez l'enfant est différente car adaptée aux caractéristiques morphologiques changeantes qui lui sont propres. Le poids et la taille variant, les normes ne sont pas encadrées par des chiffres seuils. Ces normes qui définissent le syndrome métabolique se réfèrent à des percentiles en fonction de l'âge de l'enfant (82).

Voici la définition du syndrome métabolique dans les populations pédiatriques :

Nécessité de trois des facteurs suivants, critères de l'*American Heart Association* :

- Tension artérielle > 95° percentile (selon âge, sexe et taille) ou traitement antihypertenseur.
- Dyslipidémie avec triglycérides > 95° percentile (environ 1,5 g/L).
- HDL-C < 5° percentile (environ 0,4 g/L pour les garçons et 0,5 g/L pour les filles).
- IMC > 97° percentile.
- Glycémie à jeun > 11 mmol/L ou HGPO : glycémie à 120 min > 7,8 mmol/L.

De la même façon que chez l'adulte, l'insulinorésistance a un rôle central dans l'apparition de ce syndrome. Chez l'enfant, du fait du peu d'études sur le sujet, on ne connaît pas l'impact de ce syndrome sur le risque cardio-vasculaire. L'excès de poids à un âge où l'enfant est en développement constitue, pour l'adulte en devenir qu'il est, un risque cardio-vasculaire (83). Le processus d'athérosclérose débiterait dès l'enfance (84).

Certaines études ont mis en lumière la plus grande sensibilité des enfants et adolescents aux effets secondaires des antipsychotiques si on les compare à l'adulte. L'étude de *Woods et al* citée dans l'article de *Bonnot et al* (83) rapporte pour la prise de poids un risque relatif enfant/adulte de 4,3 et un risque relatif adolescent/adulte de 3,2.

Les prises de poids sous antipsychotique varient selon les molécules utilisées mais restent notables chez l'enfant avec des prises de poids allant de 0,4 à 0,68 kg par semaine. Pour point de comparaison, la prise de poids chez l'adulte sous olanzapine est de 0,42 kg par semaine pendant 10 semaines (83).

Plus la durée du syndrome métabolique est importante plus les risques liés à l'athérosclérose se majorent, c'est pourquoi il est primordial de s'intéresser au syndrome métabolique sous antipsychotique chez l'enfant (85).

### 3.4.2. Chez le sujet âgé

La littérature rapporte une moins grande vulnérabilité des personnes âgées au syndrome métabolique sous antipsychotiques. En effet, un des facteurs favorisant le développement du syndrome métabolique est le jeune âge. Certaines études ont montré qu'à court terme, la prise d'antipsychotique chez la sujet âgé n'était pas pourvoyeuse de diabète (86). De plus, les initiations de traitements chez le sujet âgé se font dans quelques indications notamment les troubles psycho comportementaux liés aux démences. Les posologies sont très faibles et le temps de prescription limité par des recommandations. Les comorbidités liées à l'âge constituent également un facteur de prudence lors de la prescription d'antipsychotique dans cette catégorie de la population. Le risque d'AVC est d'ailleurs majoré chez la personne âgée sous antipsychotiques.

### 3.5. Implications cliniques spécifiques chez les patients psychiatriques

Aux risques cardio-vasculaires imputables au syndrome métabolique, il s'ajoute chez le patient psychiatrique d'autres implications cliniques spécifiques de ces effets secondaires notamment les interruptions de traitements, les rechutes qui les accompagnent mais aussi les hospitalisations avec le vécu parfois traumatique qu'elles peuvent générer et ce qu'elles représentent en terme de coût. Nous savons que l'observance au traitement antipsychotique est plutôt mauvaise avec des taux d'arrêt de traitement allant jusqu'à 75% au bout de 18 mois selon l'étude CATIE (14). Le risque de rechute en cas d'arrêt de traitement est multiplié par 5 par rapport au risque si le patient poursuit son traitement. Aussi, en cas d'apparition de troubles métaboliques, la prise régulière d'un traitement antidiabétique ou hypolipémiant est contraignante. Elle peut être difficile chez ces patients parfois déjà en difficulté face à la prise quotidienne d'un antipsychotique.

### 3.6. Spécificité de prise en charge du syndrome métabolique sous antipsychotique

L'approche thérapeutique d'une obésité ou d'un syndrome métabolique sous antipsychotique ne diffèrent pas fondamentalement de la prise en charge de l'obésité chez les patients non psychotiques et les principales mesures à mettre en place sont identiques. Leur mise en œuvre peut être cependant plus difficile chez ces patients. Les particularités cliniques de cette population restent bien sûr à prendre en compte mais ce sont surtout les enjeux qui ne sont pas les mêmes puisque les effets secondaires métaboliques peuvent clairement altérer l'observance au traitement.

Le premier point important est donc d'informer le patient lors de la mise sous traitement antipsychotique des effets secondaires notamment métaboliques. Une information doit lui être délivrée sur les mesures préventives et les règles hygiéno diététiques afin de limiter au maximum

les facteurs environnementaux favorisant l'apparition d'un syndrome métabolique. Le patient doit être encouragé à pratiquer une activité physique régulière.

Les psychiatres délivreraient peu de conseils à leurs patients, 22% en donneraient pour la dyslipidémie et 19% pour la glycémie (71).

Si un syndrome métabolique apparaît après la mise en place d'un traitement antipsychotique, la réflexion est la même que pour la prise de poids ou le diabète : un switch de traitement doit être envisagé si le contexte psychiatrique le permet. Il convient de trouver le meilleur compromis entre les effets secondaires attendus de la molécule et le bénéfice espéré (25).

Quelques études évoquent des molécules spécifiques dans la prise en charge du syndrome métabolique sous antipsychotiques notamment la sibutramine (87), la mélatonine (88,89), le topiramate (90) ou encore la metformine (91,92) en association avec un traitement antipsychotique. Celles-ci ne doivent bien sûr pas se substituer aux règles hygiéno diététiques mais y être associées. Ces traitements médicamenteux ont cependant montré peu d'efficacité et leur utilisation reste controversée. Le niveau de preuve des études reste insuffisant et les cohortes de petites tailles (93). L'adjonction d'un autre traitement pour prendre en charge un effet secondaire indésirable reste discutée et discutable surtout pour le topiramate auquel de nombreux effets secondaires sont également rapportés. De plus, celui-ci pourrait également faire ingérence et déstabiliser le tableau psychiatrique (93).

### RESUME

- *Prévalence plus importante que dans la population générale, 29 à 51%.*
- *Plusieurs facteurs de vulnérabilité dans cette population indépendamment de la prise d'antipsychotique : sédentarité, habitudes alimentaires, comorbidités addictives, traitements associés, difficultés d'accès aux soins, susceptibilité aux diabètes, dyslipidémies, obésité, notion d'hypercortisolémie, hypothèses d'une vulnérabilité génétique.*
- *Conséquences majeures : mortalité cardio-vasculaire, diminution espérance de vie, risque d'inobservance, de rechutes sur rupture de traitement, conséquences économiques.*
- *Selon l'âge : sujets jeunes : plus à risque de syndrome métabolique, sujets âgés : moins à risque mais plus de comorbidités.*
- *Existence de solutions thérapeutiques efficaces.*
- *Quelques molécules spécifiques évoquées pour améliorer le syndrome métabolique sous antipsychotique mais niveau de preuve trop faible à ce jour.*

## 4. Surveillance métabolique : État des lieux et données de la littérature

### 4.1. Recommandations bilan initial et de suivi d'un traitement antipsychotique

Compte tenu des effets secondaires précédemment décrits et de la vulnérabilité de la population à qui ces molécules sont prescrites, un bilan initial pré thérapeutique est recommandé. Ce bilan oriente le choix de la molécule la plus adaptée à la clinique et au terrain du patient. Ainsi, il permet la meilleure tolérance possible, mais aussi une meilleure appréhension de la surveillance métabolique et des adaptations thérapeutiques consécutives. Après instauration du traitement, une surveillance régulière est nécessaire et les protocoles de surveillance diffèrent selon les pays (31). De nombreuses recommandations sont parues en France et à l'étranger pour mieux prévenir et prendre en charge les effets secondaires métaboliques.

Nous avons dressé un état des lieux des recommandations françaises et mondiales concernant le suivi clinique et biologique du syndrome métabolique. Cette surveillance est mise en place compte tenu de la gravité des effets secondaires des antipsychotiques mais aussi de l'existence de traitements efficaces pour traiter ces effets indésirables. Aussi, le rapport coût-efficacité est en faveur des techniques de dépistage (94).

#### 4.1.1. En France

En juin 2007, la Haute Autorité de Santé a rédigé la fiche ALD 23 schizophrénie dans laquelle est cité le bilan initial à réaliser lors de l'introduction d'un traitement antipsychotique (6).

Il comprend :

- Des données cliniques : poids, taille, IMC [poids (kg)/taille (m<sup>2</sup>)], périmètre abdominal, mesure de la pression artérielle, état général et antécédents somatiques.
- Des examens complémentaires : glycémie à jeun, bilan lipidique, numération formule sanguine, transaminases, créatinine, ionogramme, électrocardiogramme, test de grossesse. D'autres examens biologiques (prolactinémie, recherche de toxiques), d'imagerie (TDM, IRM), de neurophysiologie (EEG) ainsi que des bilans psychométriques ou cognitifs peuvent être envisagés à visée diagnostique, en fonction des données recueillies lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

En avril 2010, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) publiait des recommandations de bilan initial et de surveillance (3). Elle souligne l'importance d'un interrogatoire rigoureux à la recherche des antécédents médicaux, personnels et familiaux en particulier des facteurs de risque cardio-vasculaires et de l'hygiène de vie.

Les bilans cliniques et biologiques doivent eux comprendre : une pesée, un calcul de l'IMC, la mesure du périmètre abdominal, une mesure de la pression artérielle et un dosage à jeun du cholestérol (total, LDL, HDL), triglycérides, et de la glycémie.

Si des anomalies sont repérées, le prescripteur peut orienter le patient vers un spécialiste pour une prise en charge adaptée.

Toujours selon l'ANSM, la surveillance au cours du traitement comprend :

- A un mois de l'introduction du traitement : une pesée et un calcul de l'IMC.
- A 3 mois : poids, IMC, glycémie à jeun, bilan lipidique, mesure de la pression artérielle
- Une fois par an : dosage de la glycémie à jeun et mesure de la pression artérielle
- Tous les 5 ans : un bilan lipidique.

Voici le tableau récapitulatif de ces recommandations :

**Tableau 3 : Recommandations ANSM patients sous antipsychotique. (3)**

	T0	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	

*T0 = avant le traitement.*

Quelques précisions sont apportées notamment,

- Pour la prise de poids : la surveillance du poids peut être plus régulière si le gain pondéral est rapide et important. Si la prise de poids dépasse les 7%, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de diabète.
- Pour la glycémie : entre les dosages biologiques de la glycémie à jeun, il est indiqué de questionner son patient sur d'éventuels symptômes évocateurs d'un diabète. Des dosages peuvent être plus fréquents si nous avons des éléments cliniques évocateurs d'un diabète, des antécédents familiaux et des chiffres glycémiques initiaux anormaux.
- Le bilan lipidique peut lui aussi être fait de façon plus fréquente si le patient présente des symptômes cliniques évocateurs.

Les recommandations ne précisent pas le taux de surveillance qui serait considéré comme correct en pratique clinique. Elles préconisent une collaboration étroite entre psychiatre et médecin généraliste sans préciser les rôles de chacun.

En juin 2015, La *Fédération française de Psychiatrie* (FFP) émet de nouvelles recommandations. Les auteurs reprennent les recommandations de l'ANSM en majorant le suivi chez les patients ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique (95) :

**Tableau 4 : Recommandations de la FFP**

	T0	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Trimestrielle	Annuelle
Histoire personnelle/familiale	X					X
Poids et IMC	X	X	X	X	X	
Périmètre abdominal	X	X				X
Glycémie à jeun	X			X		X
Évaluation d'une anomalie lipidique	X			X		X
ECG*	X	X				X
Pression artérielle	X			X		X
<p><i>La fréquence des intervalles peut-être plus rapprochée en fonction des données cliniques</i></p> <p><i>* Un ECG initial de base est recommandé et le contrôle dépend des facteurs primaires de risque cardio-vasculaire.</i></p>						

La FFP insiste sur la sensibilisation des médecins traitants à l'existence des recommandations pour le suivi et de la prise en charge. La FFP recommande d'établir un « programme de soins » et de définir clairement le médecin qui assurera le suivi somatique, afin d'avoir une prise en charge optimale.

Concernant les enfants, population ayant une sensibilité accrue aux effets secondaires, il n'existe pas de recommandations ANSM spécifiques mais les recommandations établies par des experts sont plus exhaustives tant en terme de critères de surveillance que de fréquence (83).

#### 4.1.2. A l'étranger

Des recommandations pour le bilan initial à réaliser à l'introduction d'un traitement antipsychotique ont été établies dans de nombreux pays, certaines se recoupent, d'autres se complètent. Il n'existe pas de consensus international, mais le bilan le plus exhaustif semble être celui des recommandations américaines.

- Pour le continent américain, les Etats-Unis ont émis des recommandations établies à New York lors de la conférence du Mount Sinai (96) en 2002, puis par l'*American psychiatric association* (APA) (8). Les recommandations canadiennes sont celles de la *Canadian Diabetes Association* (28).
- En Australie c'est la RANZCP : *Royal Australian and New Zealand College of Pyshiatrists* qui établit les recommandations (97).
- En Europe : les anglais ont établi des recommandations par le NICE : *National Institute for Health and Care Excellence* (98), En Belgique, un consensus existe également.

Dans ce contexte de recommandations multiples, *De Hert et al*, ont réalisé une étude en 2011 dans le but de comparer la validité des différentes recommandations internationales établies entre 2000 et 2011 pour le suivi cardiométabolique des patients schizophrènes (99). Pour classer les recommandations, les auteurs utilisent un score AGREE (Appraisal Guidelines for Research and Evaluation). Les recommandations se basent donc quasiment toutes sur les mêmes critères principaux mais diffèrent par la fréquence de surveillance et le suivi de certains éléments.

Pour une meilleure visibilité et comparaison des différentes recommandations, nous les avons regroupées dans le tableau ci-après.

Ce tableau n'est pas exhaustif car certaines recommandations comprennent plus de critères de surveillance (ionogramme, hémogramme...). Il permet une comparaison avec les principaux critères de surveillance en France.

Tableau 5 : Recommandations de surveillance internationales

	M0	1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	/ 3 mois	6 mois	/ an	/ 5 ans
Poids et IMC									
Périmètre abdominal									
Glycémie à Jeun									
HBA1c									
Bilan Lipidique									
Tension Artérielle									
ECG									



APA et Mont Sinai



NICE



CDA



Belges



RANZCP



ANSM

## 4.2. État des lieux

Plusieurs études ont été menées en France et aux États-Unis sur l'état des lieux de la surveillance biologique du syndrome métabolique.

### 4.2.1. En France

Une étude de *Verdoux et al*, publiée en 2012 est parue (94) sur la surveillance métabolique biologique après initiation d'un traitement antipsychotique chez des personnes traitées par lithium ou anticonvulsivants. Elle est réalisée à partir de la base de données nationale du régime des travailleurs indépendants. Elle inclue 3170 patients. Cette étude fait ressortir la différence entre les pratiques réelles et les recommandations. En effet, il apparaît que moins de 3% des patients ont eu une surveillance à l'initiation du traitement et à 12 semaines. Concernant, la surveillance aux différents temps, M0 et M3, les taux de surveillance pour le bilan lipidique et le bilan glycémique étaient systématiquement inférieurs à 15%. Il apparaît également que le taux de surveillance lipidique était moins important que celui de la surveillance glycémique.

Une thèse a également été réalisée en deux temps avec un premier travail rédigé par *A. Moser* (31) sur le suivi paraclinique des patients sous neuroleptiques à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas. Un second travail de thèse a été réalisé par *C. Abel-Coindo* (100) pour évaluer l'impact de la concertation médicopharmaceutique découlant de la première thèse.

L'étude d'*A. Moser* inclue 61 patients de la maison d'arrêt de Lyon Corbas, l'objectif est d'évaluer la qualité du suivi des patients sous neuroleptiques en se basant sur les recommandations de la HAS.

Les résultats pour la surveillance du bilan lipidique étaient les suivants : 62% des patients n'avaient eu aucun bilan lipidique, 37% avaient eu un dosage et seulement 5% avaient un suivi conforme aux recommandations.

Pour le bilan glycémique : 48% des patients n'avaient eu aucun dosage de la glycémie, 52% avaient eu au moins un dosage et seulement 3% un suivi conforme aux recommandations.

De ce travail a émané une proposition d'amélioration de suivi, discutée en réunion de concertation médico-pharmaceutique, avec établissement d'une fiche de recueil des données de suivi paraclinique des patients sous antipsychotique. C'est le travail de Thèse de *C. Abel Coindo* (100) datant de 2015 qui a permis d'évaluer quelques années plus tard l'efficacité de cette fiche. L'étude montre une amélioration de la fréquence de réalisation du bilan initial puisque les chiffres passent de 15% de bilans lipidiques réalisés à l'introduction du traitement à 52%, et de 16% à 72% pour la

glycémie à jeun. Cela ne se confirme pas pour le bilan à 3 mois pour lequel les chiffres régressent mais le suivi annuel semble lui s'améliorer.

Il faut bien sûr tenir compte du fait que ces résultats sont obtenus à partir d'une faible cohorte mais surtout d'une population carcérale qui n'est donc pas forcément comparable à notre population.

D'autres travaux ont été réalisés mais ils sont basés principalement sur des données déclaratives (1,32,71,101,102)

#### 4.2.2. A l'étranger

Le courant semble être identique à l'étranger.

En effet, une méta-analyse réalisée par *Mitchell et al* en 2011 (103) comprenant 48 études (n = 290 534) menées entre 2000 et 2011 dans cinq pays dont l'un des objectifs était d'évaluer l'impact des recommandations, comparait les examens réalisés avant et après leur élaboration. Les taux de surveillance de la glycémie retrouvés étaient de 44,3% et moins de 25% pour le dosage des lipides. Il n'y avait pas de différences entre les populations anglaises et américaines, ni pour les patients hospitalisés ou en suivi en ambulatoire. Une amélioration de la surveillance a été observée après l'élaboration des recommandations avec des taux de surveillance de 56,1% pour le glucose, 28,9% pour les lipides. Malgré cette amélioration, l'étude conclue à une inadéquation entre la surveillance recommandée et la surveillance effectuée.

Une étude rétrospective réalisée aux États-Unis en 2009 par *Haupt et al* (104) avait pour objectif de déterminer si la publication des recommandations de l'APA de 2004 avait permis une amélioration du suivi de la glycémie à jeun et du bilan lipidique chez les patients sous antipsychotique. 23619 patients ont été inclus en 2 groupes, l'un pré recommandations (5787 patients) et l'autre post recommandations (17832 patients). Le suivi est observé lors de l'initiation du traitement. Pour le bilan initial : 17% des patients avaient eu une glycémie à jeun et 9% un bilan lipidique dans le groupe pré recommandations contre respectivement 22% et 10% dans le groupe post recommandations. Pour la surveillance à 12 semaines : 13% des patients avaient bénéficié d'une glycémie à jeun et 6% un bilan lipidique en pré recommandations contre respectivement 18% et 10% dans le groupe post recommandations. L'augmentation de la surveillance est significative statistiquement entre pré et post recommandations même si les taux de suivi restent encore extrêmement faibles.

*Morrato et al*, ont effectué plusieurs études aux États-Unis à la fois sur le bilan biologique initial et sur le suivi biologique après initiation.

L'une (105) évaluait la prévalence de la mesure de la glycémie à jeun et du bilan lipidique lors de l'initiation du traitement par antipsychotique atypique. 55436 patients ont été inclus entre janvier 1998 et décembre 2003. Cette étude montrait un faible suivi puisque à l'initiation du

traitement, seulement 5% des patients bénéficiaient d'un dosage couplé de la glycémie à jeun et du bilan lipidique. 19% bénéficiaient uniquement d'une glycémie à jeun et 6% uniquement d'un bilan lipidique. Cet article montrait également que le fait d'avoir un diabète ou une dyslipidémie, multipliait par 2 ou 3 la probabilité d'avoir une mesure de ces paramètres.

Une seconde étude est menée par *Morrato et al* (106) sur le taux de bilans initiaux mesurant la glycémie à jeun et le bilan lipidique pour évaluer l'impact des recommandations de l'ADA de 2004. 109451 patients ont été inclus. Les résultats sont les suivants : dans le groupe pré recommandations : 27% des patients ont eu une glycémie à jeun contre 30% dans le groupe post recommandations. Pour le bilan lipidique : 10% de bilan effectué en pré recommandations contre 11% en post recommandations. Il n'y a donc pas de différence significative.

Aussi, une autre étude de *Morrato et al*, (107) s'intéresse de même au suivi des paramètres biologiques au décours de l'introduction d'un antipsychotique après la parution des recommandations de l'*American Association diabetes*. Celle-ci est menée aux États-Unis également, sur une période de 6 ans et inclue 18876 patients. Lors de l'initiation, 23% ont eu une mesure de la glycémie à jeun et 8% ont eu un bilan lipidique. Pour le suivi, 38% ont eu un suivi annuel de la glycémie à jeun et 23% un suivi annuel du bilan lipidique. Aucune différence significative dans le taux de suivi n'est observée après la publication des recommandations.

Enfin une dernière étude a été réalisée sur le sujet par *Morrato* en 2016 (108), il s'agit d'une étude rétrospective menée du premier janvier 2010 au 31 décembre 2012, à partir de données administratives de Medicaid Missouri. Cette étude inclue 9316 adultes (18-64 ans) sous antipsychotique et retrouvait des taux de surveillance annuelle du bilan glucidique de 79,6% et de 41,2% pour le bilan lipidique. Elle conclue à une amélioration de la surveillance pour la surveillance de la glycémie mais pas pour le bilan lipidique. Certains facteurs liés à une meilleure surveillance ressortent de cette étude notamment le fait d'être atteint de schizophrénie ou de bipolarité, d'être une personne âgée, d'avoir des comorbidités cardio métaboliques ou une HTA.

L'étude de *P Mackin* (109), sur une cohorte beaucoup plus petite (106 patients anglais) va également dans le sens d'un suivi très faible. 27% des patients ont eu à la fois un dosage de la glycémie à jeun et une exploration des anomalies lipidiques lors du suivi. 13% ont eu uniquement une glycémie et 9% uniquement un bilan lipidique. 51% n'eurent ni bilan glycémique, ni bilan lipidique.

En 2011, *Moeller* (110), réalisait une étude monocentrique sur les antipsychotiques atypiques à action prolongée. Cette étude allait dans le sens de la méta-analyse de *Mitchell* avec une amélioration des taux de surveillance entre le groupe pré recommandations de la ADA/APA (2004) et le groupe post recommandations de façon importante puisque la surveillance de glycémie

annuelle passait de 23 à 75,3%. La surveillance du bilan lipidique quant à elle passait de 10,1 à 52,5% (entre 2002 et 2006).

Enfin, certains auteurs ont essayé d'évaluer l'efficacité d'outils mis en place pour l'amélioration du suivi. *DelMonte* (27) a évalué le bénéfice d'un logiciel envoyant des messages d'alerte et de rappel des dates des examens lors du suivi des patients sous antipsychotique. Entre le groupe pré-alerte et le groupe post-alerte, il y a eu une évolution de 45% à 70% de réalisation de bilan glycémique et de 29 à 75% pour le bilan lipidique. Ce programme a donc permis une nette amélioration de la prévalence du suivi.

Ce résultat est à nuancer par l'étude réalisée par *J. Lee* en 2016 (111), qui montre que l'effet à long terme de ces alertes pop-up est bien moins efficace qu'espéré. Les taux de suivi des bilans glycémiques sont passés de 70 à 67% et pour le bilan lipidique de 75 à 71% après 4 ans d'utilisation du logiciel. Des mesures parallèles semblent nécessaires.

Un autre outil a également été testé : il s'agissait des audits dans le but de sensibiliser les prescripteurs au suivi des patients sous antipsychotique. Cette étude réalisée par *Cotes* (112) est multicentrique et réalisée dans 10 centres différents. Elle comparait le suivi clinique et paraclinique avant la réalisation de ces audits au suivi après cette sensibilisation. Les taux initiaux de surveillance étaient les suivants : 32% pour le bilan lipidique, 45% pour la glycémie à jeun. En post sensibilisation, une amélioration de plus de 50% a été notée pour la surveillance de la glycémie à jeun, du cholestérol, des triglycérides et du poids. Ces actions permettent donc une amélioration qui reste cependant insuffisante.

Au total, on peut retenir que ce soit en France ou à l'étranger le constat suivant : le suivi métabolique des patients sous antipsychotique est très insuffisant et cela est vrai pour l'initiation du traitement médicamenteux mais aussi lors du suivi. De plus l'impact des recommandations a été faible et bien en dessous des résultats espérés.

Globalement, on observe que le taux de surveillance du bilan lipidique est moindre que celui du bilan glycémique.

### 4.3. Hypothèses des obstacles à la réalisation de ce suivi

Malgré la connaissance d'un risque accru de trouble métabolique chez le patient psychiatrique, que celui-ci soit en lien avec la pathologie mentale ou avec le traitement médicamenteux; malgré les recommandations établies, le dépistage et le suivi du syndrome métabolique restent très en deçà de ce qui serait souhaitable. Nous allons essayer ici de développer quelques hypothèses expliquant ce faible taux de dépistage. Elles sont souvent associées et varient selon chaque situation clinique.

### 4.3.1. Liées au prescripteur

- *Générales* :

La moitié des prescripteurs ne suivrait pas les recommandations par méconnaissance, par manque de consensus médical mais aussi par la difficulté à mettre en place un suivi qui n'existait pas auparavant. Pourtant, certaines études ont montré que les prescripteurs avaient connaissance des risques métaboliques secondaires à la prise d'antipsychotique (113).

Il peut exister un déficit de mobilisation du prescripteur face aux modifications imposées par les autorités de santé (112) associé à une certaine réticence au changement. Les recommandations sont alors parfois perçues comme une option par le prescripteur (107). Les autres hypothèses faites sont celles du manque voire de l'absence de formation des soignants et du manque de temps (43).

▪ Doute sur l'efficacité des mesures préventives et curatives : Tant pour le spécialiste que pour le généraliste, de fausses croyances sur la possibilité de mise en œuvre de mesures pour prendre en charge ces effets secondaires indésirables, participent certainement à la mauvaise surveillance. Partant du postulat que l'initiation d'un changement de mode de vie (mise en place d'une activité physique, respect de règles hygiéno-diététiques...) chez les patients psychotiques est difficile, le médecin ne prescrirait pas de façon systématique le bilan de surveillance. Pourtant, l'efficacité et la bonne adhésion à des programmes spécifiques concernant le sevrage tabac ou des prises en charge nutritionnelles ont été montrées auprès de ces patients (114,115).

▪ Le manque de communication interprofessionnelle : est un point très important qui entrave souvent le suivi cardiométabolique des patients sous antipsychotiques.

- Du psychiatre vers le médecin généraliste : la communication entre spécialiste et généraliste en France serait de mauvaise qualité avec des taux allant jusqu'à 80% d'absence de compte rendus au médecin généraliste (116). Pourtant, les recommandations HAS de bonne pratique (117) et le code de déontologie médicale (118) stipulent la nécessité de l'envoi d'un courrier au médecin généraliste référent du patient avec la conduite à tenir et une information sur la surveillance à appliquer. Un article retrouve que dans 91% des cas, les psychiatres ne préconisent pas de surveillance aux médecins généralistes (70).
- Du généraliste vers le psychiatre : la communication n'est pas optimale non plus puisque les généralistes adressent peu de patients aux psychiatres (119). D'après l'étude ESEMED (120) menée dans 6 pays européens, la France est le pays où l'adressage vers le psychiatre a le taux le plus faible. Plusieurs sujets de thèse ont été menés sur le défaut de collaboration entre

psychiatres et médecins généralistes dans le contexte du suivi métabolique sous antipsychotique (1,101,102).

Ce manque de communication et de coordination entre psychiatre et médecin généraliste a plusieurs explications. Dans son travail, *MC Hardy-Baylé* (116) a tenté de les retrouver dans le but de les améliorer.

On retrouve dans un premier temps, des facteurs organisationnels avec un manque de temps et de rémunération pour organiser cette coordination, mais aussi un manque de disponibilité des spécialistes avec de longs délais d'attente. Secondairement, viennent des facteurs liés à l'exercice : la réticence des patients à l'adressage aux psychiatres, l'opposition des patients à la transmission d'informations intimes à leur médecin de famille, l'absence de langage commun entre psychiatre et médecins généralistes, la méconnaissance des pratiques de l'autre, la limite des compétences des médecins généralistes en psychiatrie et enfin le problème de la définition des rôles de chacun dans la prise en charge du patient.

A cela s'ajoute le fait que le patient peut se rendre sans courrier du médecin généraliste chez le psychiatre puisque la consultation de psychiatrie ne fait pas parti du parcours de soins. Ceci participe au manque de communication, le spécialiste ne sachant pas vers qui s'orienter pour assurer le suivi somatique et le généraliste pas forcément au fait du suivi spécialisé. Le psychiatre peut alors supposer que le médecin assure la surveillance sans en avoir la certitude et inversement, ainsi une étude montre que 2/3 des médecins généralistes pensent que le suivi est assuré par le psychiatre (70).

- *Quand le prescripteur est un psychiatre*

Le primo prescripteur d'un traitement antipsychotique est la plupart du temps un psychiatre.

Mais qu'en est t-il de la prescription de la surveillance biologique des effets secondaires métaboliques qui devrait s'y associer systématiquement ?

Plusieurs obstacles peuvent être évoqués quant à la part de « responsabilité » des psychiatres dans ce faible taux de surveillance.

- Capacités aux soins somatiques limitées : Les études médicales sont faites de telle façon qu'après le choix de la spécialité psychiatrique, les médecins psychiatres ne sont quasiment plus amenés à prendre en charge les pathologies somatiques des patients qu'ils soignent, une certaine dichotomie se créer. Les connaissances limitées des psychiatres en terme de prise en charge du diabète et des facteurs de risque cardio-vasculaires peuvent altérer la prescription d'une surveillance. L'hypothèse serait que : ne sachant pas interpréter les résultats des analyses et /ou comment les prendre en charge, les psychiatres ne réaliseraient pas les examens complémentaires recommandés.

Une méconnaissance des enjeux (mortalité, qualité de vie, espérance de vie, coût) de la prise en charge des effets secondaires peut également constituer un obstacle à la réalisation du suivi idéal.

▪ Dissociation physique-psychique : le psychiatre ne prend alors en charge que l'aspect psychique de la santé de son patient. Ceci prend sa source en 1968, lors de la séparation de la neurologie et de la psychiatrie amenant parfois à une distinction extrême du physique et du psychique. Le psychiatre, sous l'argument de ne pas vouloir provoquer de mouvement transférentiel dans sa relation thérapeutique, de ne pas être intrusif ou de ne pas altérer la confiance, serait de moins en moins amené à examiner physiquement son patient ou à prodiguer des soins somatiques. Poussée à l'extrême, cette réflexion peut amener le clinicien à interpréter à tort des symptômes physiques décrits par son patient comme des manifestations hallucinatoires ou psychosomatiques. Le risque est alors de ne pas considérer cette plainte de façon adaptée et de retarder sa prise en charge. Les manifestations psychiatriques peuvent également être au premier plan et tellement bruyantes qu'elles relèguent au second plan les affections somatiques.

▪ Manque de matériel : la question pratique de l'absence de matériel médical (balance, toise, tensiomètre) (1) peut aussi être mise en avant par le praticiens, laissant ainsi l'intégralité du suivi somatique au médecin généraliste.

- *Quand le prescripteur est un médecin généraliste*

▪ Multiplicité des tâches qui lui incombent : L'omnipraticien a un rôle vaste de coordination des soins à travers une prise en charge globale des patients. Cela est d'autant plus difficile pour la population psychiatrique. Ces patients rencontrent souvent des difficultés pour consulter leur médecin, pourtant, ils nécessitent des consultations plus longues et plus fréquentes (121) pour pouvoir évaluer l'état somatique souvent relégué au second plan par les symptômes psychiatriques.

▪ Absence de formation spécifique : Même si les patients psychiatriques constituent une part importante (15% (70)) de la patientèle des médecins généralistes (122), la formation médicale commune n'a pas conduit tous les praticiens à travailler dans des milieux spécialisés. *Morrato* (106) formule l'hypothèse que les examens liés à la surveillance sont souvent prescrits par des médecins généralistes qui n'ont pas été autant formés à la prescription d'antipsychotique que les psychiatres. De plus, la spécificité de prise en charge des patients psychotiques notamment en terme de communication reste entière et la formation des médecins généralistes à cette spécificité n'est pas toujours accessible et optimale. Ainsi, la stigmatisation des patients souffrant de maladies mentales peut persister, alimentée par les représentations sociales générées par ces pathologies (1). Cette

stigmatisation conduit parfois à une mauvaise interprétation des symptômes décrits par les patients avec comme pour les psychiatres, le risque d'attribuer à tort des causes psychiques à des symptômes physiques.

- *Quand le prescripteur est hospitalier*

En ce qui concerne la surveillance en milieu hospitalier, *C Pollet* (46) dans son travail de thèse, évoquait comme explications à la faible surveillance le faible effectif de personnel médical et paramédical. Un autre argument évoqué était celui de la dichotomie psychiatrique-somatique, les psychiatres mettant en avant l'altération du lien thérapeutique lorsqu'ils prennent en charge les comorbidités somatiques. Enfin la troisième hypothèse était celle de la vision négative du pronostic de ce syndrome, les praticiens envisageant ce syndrome comme incurable compte tenu du terrain et du mode de vie des patients psychiatriques.

#### 4.3.2. Liées au patient

- Accès aux soins des patients psychiatriques : c'est le premier point à aborder pour éclairer la question de la non réalisation de la surveillance du syndrome métabolique sous antipsychotique. Certaines études ont montré que les patients souffrant de pathologie psychiatrique sévère consulteraient moins souvent leur médecin généraliste que la population générale (123) avec un taux de consultation réduit de moitié chez les patients schizophrènes. D'autres études vont plus loin en liant l'intensité des symptômes au recours aux soins, plus les symptômes sont sévères, moins les patients consulteraient (124). Les caractéristiques socio démographiques des populations psychiatriques altéreraient également l'accès aux soins : le bas niveau socio-économique, les conséquences sociales de leur pathologie, l'isolement social ou le manque de prise en charge des coûts des soins (125). Ils auraient d'ailleurs une moins grande demande de soins que la population générale.

L'accès aux consultations psychiatriques est d'autant plus complexe compte tenu du manque de praticiens et des délais d'attente longs, qui découragent parfois à mettre en place un suivi spécialisé.

- Méconnaissance des risques : les patients ayant une maladie mentale auraient une connaissance moindre sur les maladies cardio-vasculaires que les patients sans pathologie psychiatrique (126). L'information sur le risque métabolique paraît donc primordiale pour améliorer le suivi et la prise en charge des maladies cardio-vasculaires de ces patients.

- Symptômes de la maladie psychiatrique : certains patients présentent des difficultés de compréhension en lien avec les symptômes négatifs de la pathologie et notamment les troubles cognitifs et/ou les troubles du cours de la pensée. Ces difficultés de communication peuvent aussi favoriser l'absence de demande de soins par la difficulté à mettre en mots leurs symptômes ou à organiser leur pensée. Le déni des troubles est également un des facteurs qui altère l'accès aux soins.

Régulièrement, les troubles exécutifs interfèrent dans la réalisation de l'examen prescrit par les difficultés d'organisation et de planification qu'ils entraînent. La sédation induite par les antipsychotiques peut également constituer un frein à la bonne réalisation des bilans prescrits.

Enfin, les symptômes positifs entravent possiblement la réalisation du suivi à un temps T soit par l'agitation qu'ils provoquent soit par la persistance d'éléments délirants qui favorisent parfois la méfiance et la non observance des prescriptions médicales.

La prescription d'examens complémentaires peut donc être faite par le médecin mais non réalisée par le patient du fait d'une mauvaise compréhension de l'intérêt de l'examen, par négligence, par déni ou par la difficulté à s'organiser pour faire l'examen en question (107).

- Observance et psychiatrie : l'observance en milieu psychiatrique est encore plus forte que pour la population générale. Les effets secondaires des traitements psychiatriques en seraient l'une des causes principales (127). Parfois aussi les hospitalisations en psychiatrie se font sans le consentement du patient, l'adhésion au traitement est alors souvent difficile ne permettant pas toujours la mise en place d'un suivi adapté.

- Perceptions corporelles : il reste donc la question du rapport au corps du patient psychotique marqué parfois par des angoisses de morcellement, des hallucinations cénesthésiques, une altération de la perception de soi et du schéma corporel.... Des examens cliniques complémentaires tels que des prélèvements sanguins peuvent être vécus de façon intrusive et être à l'origine d'une réticence majeure (1).

- Certains facteurs associés à une meilleure surveillance du syndrome métabolique ont été identifiés (108) : plus le sujet serait âgé, mieux il est surveillé. D'autres facteurs favorisent la surveillance : le diagnostic de schizophrénie ou de bipolarité, les comorbidités cardio métaboliques, l'hypertension. Le fait d'être diabétique ou d'avoir une dyslipidémie multiplierait par 2 ou 3 la chance d'avoir une surveillance.

### 4.3.3. Liées au système de soins

- Coût : Un argument qui n'est pas valable en France est celui du coût des soins dans certains pays notamment aux États-Unis qui peut être un réel frein à la réalisation des examens prescrits (100). Au contraire, une bonne surveillance éviterait sûrement des hospitalisations souvent coûteuses.

- Organisation des soins : De façon plus empirique, l'organisation générale des soins paraît être un frein à cette surveillance. La séparation des soins physiques et psychiques avec la séparation de la psychiatrie et de la neurologie en 1968, a certainement permis une nette amélioration des prises en charge spécialisées psychiatriques mais a aussi creusé le fossé entre soins physiques et mentaux. Les psychiatres sont alors de moins en moins impliqués dans la prise en charge somatique de leurs patients et inversement.

- Sectorisation géographique du système de soins psychiatriques : elle semble également avoir un rôle dans le manque de collaboration entre psychiatre et médecin généraliste avec parfois des distances géographiques majeures et un manque de connaissance des interlocuteurs et du réseau de soins.

- Système de soins français : il existe des particularités françaises du système de soins psychiatriques repérées dans les recommandations de bonne pratique sur le thème de la coopération psychiatres -médecins généralistes (116).

*MC Hardy Baylé* (116) décrit le "modèle de remplacement" : modèle où le psychiatre est le médecin de premier recours pour les patients ayant des troubles mentaux et est ainsi responsable de sa prise en charge. Le "modèle communautaire" est un équivalent mais avec une équipe pluridisciplinaire de soins en santé mentale (centre médico-psychologique). Ce modèle constituerait un frein au modèle collaboratif entre psychiatres et médecins généralistes.

Certaines collaborations privilégiées existent mais elles sont plus le reflet de relations personnelles entre praticiens que d'une organisation des soins. Le manque de travail collaboratif participe au faible transfert de compétences ce qui favorise la fragmentation et la discontinuité de la prise en charge.

### 4.3.4. Liées aux recommandations elles-mêmes

Une potentielle explication s'inscrit dans le fait que les recommandations développées seraient généralistes et basées sur des résultats de recherche systématique (3,43).

Ces recommandations peuvent ainsi être désapprouvées du fait de l'absence de participation des professionnels impliqués dans la prise en charge de ces patients à leur élaboration.

Enfin, les recommandations ne répartissent pas précisément le rôle des différents acteurs de soins pour la mise en place et le respect du suivi des recommandations. Le médecin en charge de la mise en place de la surveillance des effets secondaires métaboliques n'est pas défini clairement dans les recommandations même si une collaboration médecin généraliste - psychiatre est suggérée. Ainsi, le généraliste peut penser que la surveillance est réalisée par son collègue spécialiste primo-prescripteur, et le psychiatre peut imaginer que le suivi de paramètres cliniques et biologiques va être fait par le médecin généraliste du patient.

Cependant, le code de déontologie prévoit que la prévention et la gestion des effets secondaires d'un médicament soit sous la responsabilité du prescripteur (1,118).

Légalement, il doit donc assurer la prescription des examens complémentaires nécessaires à la surveillance ainsi que la surveillance clinique. Si, le prescripteur estime ne pas avoir les compétences pour le faire, c'est à lui de réorienter le patient vers le médecin qualifié en transmettant à celui-ci la surveillance nécessaire.

Enfin, si l'on ne tient compte que des recommandations, il est vrai qu'elles ne sont pas conçues de façon didactique et difficiles à retenir avec des bilans différents aux 3 temps.

Plusieurs facteurs peuvent donc faire obstacle à la réalisation d'une surveillance adéquate. Pourtant, le bénéfice d'une telle surveillance n'est plus à démontrer. Une prise en charge adaptée des effets secondaires des antipsychotiques permettrait certainement une amélioration de l'observance et une diminution de la mortalité. L'amélioration de l'observance réduirait probablement les rechutes, les hospitalisations et leurs coûts importants.

#### **4.4. Perspectives d'amélioration des pratiques**

Dans des travaux précédents, certains auteurs ont proposé des pistes d'amélioration pour permettre un meilleur suivi.

##### **4.4.1. Axes d'amélioration**

Pour améliorer le suivi, il est primordial de promouvoir une meilleure collaboration entre psychiatres et médecins généralistes. L'approche doit être globale et multidisciplinaire liant les compétences de ces deux praticiens. Les rôles de chacun doivent être clairement définis grâce à une transmission d'informations claires entre professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient. Le projet de soins peut ainsi constituer un outil intéressant pour permettre une coordination efficace. La communication et le transfert d'informations entre professionnels sont

un des points clés d'une bonne surveillance avec la rédaction d'un courrier d'adressage au psychiatre lorsque c'est le médecin généraliste qui oriente le patient. La rédaction par le spécialiste d'un courrier adressé au médecin généraliste lors de l'introduction d'un traitement antipsychotique avec notification de la surveillance métabolique recommandée est une priorité.

Des axes d'amélioration ont été et restent à envisager à différents niveaux.

- Un travail axé sur les différents professionnels intervenant auprès des patients sous antipsychotiques est à envisager (psychiatres, médecins généralistes, pharmaciens, services hospitaliers de médecine et de psychiatrie, étudiants en santé).
- L'utilisation d'outils spécifiques : protocoles, carnets de suivi, logiciels informatiques, pop-up, fiche de suivi paraclinique lors des hospitalisations, notification sur l'ordonnance ou sur les courriers.
- Un travail centré sur le patient avec l'éducation thérapeutique.
- A plus grande échelle une action de santé publique avec un rappel des recommandations et/ou une clarification des recommandations.

Individuellement, les différents professionnels peuvent améliorer la surveillance du syndrome métabolique sous antipsychotique.

D'abord, la qualité des soins prodigués à cette population doit être identique à celle proposée au reste de la population. Il convient de ne pas céder à une certaine fatalité dans leur prise en charge en ne préjugant pas négativement de l'action qu'ils peuvent avoir dans leurs soins.

Le psychiatre, lui, doit adapter le choix de sa molécule au patient en tenant compte du risque métabolique. Il peut tout en respectant le lien transférentiel, considérer les aspects somatiques liés à la prescription d'antipsychotiques. Le psychiatre est souvent le prescripteur initial d'un antipsychotique, il semble donc raisonnable et adapté qu'il soit aussi à l'origine de la prescription du bilan pré-thérapeutique (bilan M0). Il convient aussi de s'assurer de sa réalisation et de la réalisation du suivi cardio-métabolique par la suite en le « déléguant » si nécessaire au médecin généraliste du patient. Les taux d'adressage vers un autre médecin retrouvés pour la surveillance du bilan glycémique sont de 29% et 21% pour le bilan lipidique (71). Pour ceci, il est donc impératif que l'omnipraticien soit informé de façon claire et précise du bilan à effectuer et du moment auquel le faire. Dans les milieux hospitaliers, cela peut se faire en collaboration avec le médecin somaticien de l'hôpital. Enfin, le psychiatre doit envisager un changement de molécule en cas de mauvaise tolérance métabolique. La formation spécifique des internes de psychiatrie pourrait également être renforcée.

Du côté du médecin généraliste, il est nécessaire qu'il considère les particularités relationnelles et cliniques que l'on peut rencontrer avec des patients psychiatriques. Des formations spécialisées permettent souvent une meilleure appréhension des troubles psychiques.

Avec cette catégorie de sa patientèle, le praticien doit prévoir un temps de consultation plus long pour permettre une évaluation de l'état psychique sans négliger les soins somatiques. En terme de communication le médecin généraliste se doit également d'informer le psychiatre en cas de signes cliniques évocateurs d'une mauvaise tolérance métabolique (prise de poids, anomalies biologiques..) pour que celui-ci puisse adapter sa prescription.

La formation médicale continue reste aussi fondamentale pour approfondir les connaissances des médecins dans ce domaine et rappeler les recommandations.

La place des soins somatiques en hospitalisation psychiatrique est importante et peut être un levier pour améliorer le suivi. En effet, du fait des ruptures de traitement et des rechutes des patients, les hospitalisations en psychiatrie sont souvent répétées chez ces patients. Le temps de l'hospitalisation peut alors être l'occasion de faire un point somatique et notamment un bilan biologique comprenant les paramètres biologiques de surveillance du syndrome métabolique. Bien souvent dans les hôpitaux psychiatriques, un médecin somaticien est affecté à l'hôpital. Un des rôles qu'il endosse est un rôle d'éducation thérapeutique auprès des patients mais aussi un rôle de prévention.

L'éducation thérapeutique des patients peut aussi améliorer le taux de suivi. Une information claire sur les effets attendus et les effets indésirables du traitement impacterait sûrement l'observance et permettrait une certaine responsabilisation du patient.

Plus généralement, d'un point de vue organisationnel, nous avons vu plus tôt qu'il convient de définir les rôles de chacun. Pour autant, les choses ne sont pas forcément tranchées telles que le psychiatre s'occupe uniquement du psychique et le généraliste du physique. Psychique et physique restent indissociables. Le médecin généraliste va forcément s'enquérir de la santé mentale de son patient comme le psychiatre se préoccupera d'une prise de poids excessive. Ce d'autant que pour les patients, bien-être physique et psychique sont intimement liés.

Pour renforcer le lien entre généralistes et somaticiens, *N. Lemaire* (101), proposait dans son travail de thèse, un rapprochement géographique de ces professionnels à travers les maisons de santé pluridisciplinaires. L'idée est de faciliter l'accès aux soins de ces patients en centralisant à un même endroit l'offre de soins.

Une clarification des recommandations pourrait peut être permettre une meilleure répartition des rôles.

#### 4.4.2. Quelques outils déjà proposés lors de travaux antérieurs

Différents outils ont été proposés lors de travaux précédents : travaux de thèses ou études publiées.

- *Le carnet de suivi*

Pour améliorer le suivi, *C. Hamon* et *N. Lemaire* (101,102) ont proposé dans leurs travaux de thèse l'utilisation d'un carnet de suivi dans l'idée de le matérialiser à travers un document. Les médecins généralistes interrogés étaient favorables au développement de cet outil avec plusieurs arguments et attentes. Cet outil permettrait d'identifier les professionnels en charge du patient, de faire un rappel des recommandations, de prendre connaissance de modifications thérapeutiques, de surveiller les modifications des paramètres, de connaître la date des injections retardes et de rendre le patient acteur de sa prise en charge car détenteur du carnet.

C'est un outil qui a pu montrer son efficacité dans la prise en charge d'autres pathologies en médecine tels que le diabète ou l'utilisation des anticoagulants. La mise en place d'un tel outil peut cependant être difficile chez ces patients qui rencontrent souvent des difficultés d'organisation. L'entourage joue alors un rôle d'aidant dans l'utilisation de cet outil (101).

*Ronsley et al* ont évalué l'efficacité d'un tel outil associé à des formations et ont observé une augmentation de 40% du taux de surveillance (128).

- *Fiche de suivi paraclinique*

Dans d'autres travaux de thèse, rédigés par *A Moser* (31) et *C Pasquier* (10), l'outil proposé était une fiche de suivi paraclinique des patients sous antipsychotique.

Cette fiche reprenait l'identité du patient, les facteurs de risque cardio-vasculaires qu'il présentait à l'initiation, le suivi clinique et biologique sous forme de tableau à remplir lors des consultations et le traitement en cours. Le but était d'optimiser le suivi et d'anticiper les examens à venir. Le travail de *A. Moser* est une thèse de pharmacie et le pharmacien consultait ces fiches lors de la validation des ordonnances. Impliquer le pharmacien est un réel atout pour optimiser le suivi, en effet, il peut rappeler au médecin l'oubli d'une prescription de surveillance et accentuer la vigilance prêtée au suivi. Ceci est déjà utilisé dans le cadre de la surveillance des leucocytes sous clozapine.

L'efficacité d'un tel outil a été appréciée dans un second travail de thèse réalisé par *C. Abel-coindoz* (100) et les résultats vont dans le sens d'une amélioration de la surveillance.

- *Alertes informatiques*

Plusieurs études (*Del Monte et al*, *J. Lee et al*) (27,111) ont évalué l'efficacité de messages pop-up mis en place sur un logiciel de saisie des ordonnances. Lorsqu'un examen faisant partie de la surveillance devait être effectué, un message d'alerte s'affichait de façon systématique. Les résultats

sont nuancés, les effets d'un tel dispositif se révèlent positifs à court terme mais plus discutés pour une action sur le long terme.

○ *Protocole*

C. Pollet dans son étude (46) sur l'analyse de la prise en charge du syndrome métabolique chez les patients sous antipsychotiques au centre hospitalier Pierre Janet du Havre, a proposé plusieurs axes d'amélioration : inclure le bilan lipidique systématiquement dans le bilan d'entrée, un travail d'information auprès des professionnels via des réunions ou l'affichage de protocole de surveillance dans les services.

○ *Rappel des recommandations aux professionnels*

Cela peut se faire sous plusieurs formes : formation médicale continue, formation initiale des médecins, rencontre avec les professionnels, courrier ou mails aux praticiens concernés.

Une revue de la littérature datant de septembre 2017 portant sur l'amélioration de la surveillance métabolique et les interventions déjà mises en place, montrait que dans la plupart des cas les actions menées combinaient plusieurs type d'interventions (129). Les auteurs soulignent la nécessité d'une collaboration avec les médecins généralistes et de la formation des infirmières à cette surveillance.

## RESUME

- *Antipsychotique = risque métabolique = Recommandations ANSM de 2010.*
- *Recommandations ANSM : Biologie : bilan lipidique et glycémique à M0 et M3, Glycémie à M12.*
- *Recommandations internationales : souvent plus exhaustives.*
- *Etat des lieux en France et à l'étranger : très nette sous évaluation du syndrome métabolique.*
- *Environ 20 à 30% de GAJ et environ 10% de bilan lipidique réalisés à l'initiation de traitement.*
- *Obstacles hypothétiques : manque de communication inter professionnelle, vision négative du pronostic et des possibilités thérapeutiques, manque de connaissance ou de formation, dissociation physique-psychique, symptômes de la maladie psychiatriques, difficulté d'accès aux soins, organisation des soins, manque de précisions des recommandations.*
- *Axes d'amélioration : formation des professionnels, utilisation d'outils spécifiques, éducation thérapeutique, rappel des recommandations.*

---

## 2<sup>ème</sup> partie : Etude

---

### 1. Contexte et Objectif de l'étude

#### 1.1. Contexte de l'étude

En France, la prescription d'antipsychotique est grandissante depuis les années 1990, probablement du fait de la majoration des indications de prescription mais aussi des prescriptions hors AMM, qui concerneraient entre 15 et 40% des prescriptions chez l'adulte (130). Les antipsychotiques sont principalement prescrits pour des patients présentant une schizophrénie ou des symptômes relatifs à un trouble psychotique (131) mais aussi parfois pour apaiser des troubles psycho-comportementaux. Si le bénéfice de ces traitements antipsychotiques n'est plus à prouver, les effets secondaires indésirables restent tout de même un des freins principaux à leur bonne observance.

Le syndrome métabolique est un des effets secondaires les plus fréquents des antipsychotiques (19,29,66). Il se caractérise par l'association d'une obésité abdominale, de dyslipidémie, d'une élévation de la glycémie et d'une hypertension artérielle (42).

Ces effets secondaires, notamment métaboliques ont des conséquences non négligeables en terme de mortalité, de qualité de vie et d'observance. Le taux de mortalité des personnes atteintes de troubles mentaux est deux ou trois fois plus élevé que dans la population générale (132) avec pour 1<sup>ère</sup> cause les maladies cardio-vasculaires. Les antipsychotiques à travers leurs effets secondaires peuvent influencer sur cette mortalité. Bien souvent, les causes des décès chez les patients psychotiques sont liées à des pathologies curables ou que l'on peut éviter par la prévention (133).

Pour permettre une meilleure prévention et prise en charge de ces effets indésirables, des recommandations de surveillance ont été établies en 2010 par L'ANSM. Elles sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 6 : Recommandations ANSM (3)**

	T0	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	

*T0 : avant le traitement / M1 : 1 mois après le début du traitement / M3 : 3 mois après le début du traitement*

L'étude réalisée est un état des lieux de la surveillance biologique du syndrome métabolique après initiation d'un traitement antipsychotique. Après avoir passé en revue les recommandations internationales, les recommandations ANSM semblent être le bilan minimal à effectuer lors de l'initiation et du suivi d'un traitement antipsychotique. Nous nous sommes focalisés sur les données biologiques : glycémie à jeun et bilan lipidique. Ces paramètres sont en effet les marqueurs principaux du diabète et du risque de développer des maladies cardio-vasculaires.

## 1.2. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'établir un état des lieux du taux de surveillance métabolique biologique (bilan lipidique et glycémie à jeun) après introduction d'un traitement antipsychotique. Cette étude a été réalisée sur une période de 4 ans et demi, à partir des données de remboursement de l'ensemble des personnes affiliées à un régime obligatoire de l'Assurance Maladie demeurant dans la région Pays de la Loire.

## 1.3. Comité de pilotage

Un partenariat entre le service du Système d'Information de la Direction Régionale du Service Médical de l'Assurance Maladie, les services universitaires de pharmacologie clinique, de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent et de psychiatrie adulte du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes a permis la réalisation de cette étude. Des réunions régulières entre les différents experts ont eu lieu, initialement pour parfaire la méthodologie puis pour l'interprétation des résultats.

# 2. Matériels et Méthodes

## 2.1. Matériels

### 2.1.1. Source de sélection des données

Les données anonymisées ont été extraites de la base SNIIRAM (Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie) du SNDS (Système National des Données de Santé). Cette base contient des données sur les remboursements des prescriptions ambulatoires d'examen complémentaires et de médicaments mais aussi des informations sur les caractéristiques démographiques de la population.

La recherche a ciblé les prescripteurs via le « profil 79 » qui réunit l'ensemble des prescripteurs de la région des Pays de la Loire quel que soit le lieu de résidence du bénéficiaire. Les données

extraites sont les remboursements des antipsychotiques, les remboursements de bilan lipidique et glycémique réalisés en ambulatoire ainsi que les hospitalisations en MCO (Médecine – Chirurgie – Obstétrique) et en psychiatrie.

## 2.1.2. Population étudiée

### 2.1.2.1. La population source

La population source était composée de l'ensemble des personnes résidant dans la région des Pays de la Loire affiliés à un régime obligatoire de l'Assurance Maladie de la région Pays de la Loire ayant initié un traitement antipsychotique.

### 2.1.2.2. La population cible

La population cible correspondait à l'ensemble des sujets affiliés à un régime obligatoire de l'Assurance Maladie des Pays de la Loire et habitant dans cette même région, tout âge confondu, ayant eu au moins 8 délivrances remboursées d'antipsychotiques oraux dans l'année qui suit la première initiation de traitement, sur la période du 1<sup>er</sup> juillet 2013 au 31 décembre 2017. Il s'agit donc de bénéficiaires en initiation de traitement antipsychotique et dont le traitement se chronicise. Pour s'assurer du caractère initiatique de la prescription, le bénéficiaire ne devait pas avoir eu de délivrance d'antipsychotique dans les 6 derniers mois précédant la période d'observation. Aussi, un individu n'était sélectionné qu'une seule fois : à sa date de première délivrance.

## 2.1.3. Médicaments étudiés

Les médicaments étudiés sont l'ensemble des antipsychotiques. Ils regroupent les antipsychotiques de première génération dits conventionnels et ceux de seconde génération dits atypiques, toutes formes galéniques incluses : formes per os et formes injectables.

Ils sont listés dans le tableau suivant :

**Tableau 7 : Liste des antipsychotiques étudiés**

AMISULPRIDE	LOXAPINE	RISPERIDONE	<table border="1"> <tbody> <tr> <td style="background-color: #f08080;">Antipsychotique conventionnel</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #6495ed;">Antipsychotique atypique</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Non retrouvé dans l'extraction des Pays de la Loire</td> </tr> </tbody> </table>	Antipsychotique conventionnel	Antipsychotique atypique	Non retrouvé dans l'extraction des Pays de la Loire
Antipsychotique conventionnel						
Antipsychotique atypique						
Non retrouvé dans l'extraction des Pays de la Loire						
ARIPIRAZOLE	OLANZAPINE	SULPIRIDE				
CHLORPROMAZINE	PALIPERIDONE	TETRABENAZINE				
CLOZAPINE	PENFLURIDOL	THIOPROPERAZINE				
CYAMEMAZINE	PERICIAZINE	THIORIDAZINE				
DROPERIDOL	PERPHENAZINE	TIAPRIDE				
FLUPENTIXOL	PIMOZIDE	TRIFLUOPERAZINE				
FLUPHENAZINE	PIPAMPERONE	TRIFLUPERIDOL				
HALOPERIDOL	PIPOTIAZINE	ZUCLOPENTHIXOL				
LEVOMEPRMAZINE	QUETIAPINE					

## 2.1.4. Variables étudiées

### 2.1.4.1. Les données sociodémographiques

Les données sociodémographiques que nous avons utilisées étaient les suivantes :

- Le patient est identifié par son numéro anonyme de sécurité sociale.
- L'âge du patient : la population a été divisée en sous-groupe d'âge pour l'analyse des résultats, selon la répartition suivante :
  - Enfants (E) :  $\leq 19$  ans.
  - Adultes (A) : De 20 à 64 ans.
  - Senior (S) :  $\geq 65$  ans.
- Le sexe du patient.
- La notion de décès éventuel au cours de la période d'observation.

### 2.1.4.2. Les données sur le médicament

Les données sur le médicament étaient les suivantes :

- La Dénomination Internationale Commune (DCI) de la molécule.
- La date de la première prescription.
- Le nombre de délivrances.
- La durée des traitements.
- Le nombre de molécules délivrées à l'initiation.

### 2.1.4.3. Les données sur la surveillance biologique

Les variables de surveillance biologique ont été recueillies selon les codes NABM (Nomenclature des Actes de Biologie Médicale) de la table nationale de biologie. Les codes sont les suivants :

**Tableau 8 : Codes NABM**

CODE NABM	LIBELLE
552	SANG : GLUCOSE (GLYCEMIE)
1577	HBA1C (DOSAGE) (SANG)
580	SANG : CHOLESTEROL TOTAL (CHOL)
590	SANG : TRIGLYCERIDES (TG)
996	SANG : EXPLORATION D'UNE ANOMALIE LIPIDIQUE
2001	SANG : CHOLESTEROL-LDL (C-LDL)

### **2.1.5. Outils informatiques**

Les analyses ont été réalisées au sein du service d'information de la Direction Régionale du Service Médical de l'Assurance Maladie à l'aide du logiciel Statistical Analysis System (SAS) Entreprise Guide.

### **2.1.6. Réglementation**

Les données ont été extraites exclusivement par les personnes de l'Assurance Maladie habilitées à ce travail d'extraction. Ceci assure le respect de l'accord Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) portant sur le SNIIRAM.

## **2.2. Méthodes**

Il s'agit d'une analyse descriptive rétrospective des données de la population cible, des données sur les antipsychotiques prescrits et surtout des données sur le taux de surveillance biologique métabolique après initiation d'un traitement antipsychotique.

### **2.2.1. La population**

La population est décrite selon les variables : âge et sexe.

Elle a été validée par la comparaison à la population d'une région limitrophe : la Bretagne.

Les taux de prévalence régionaux ont été calculés en se basant sur les estimations INSEE au premier janvier 2018 (134) de la population Pays de La Loire et Bretagne.

Le type de molécule prescrite a ensuite été détaillé par classes d'âge, réparties en enfants (E), adultes (A), seniors (S).

### **2.2.2. Le médicament**

Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse quantitative du nombre de molécules prescrites à l'initiation du traitement.

Dans un second temps, il s'agit d'une analyse qualitative des molécules prescrites chez les patients ayant un traitement chronique (au moins 8 délivrances annuelles).

La durée des traitements a été étudiée ainsi que les modifications éventuelles de traitement au cours de la première année.

### 2.2.3. La surveillance biologique

La surveillance biologique du syndrome métabolique a été définie d'après les recommandations ANSM de 2010, c'est-à-dire :

- Un bilan lipidique à l'initiation de traitement (M0), à 3 mois de traitement (M3) puis tous les 5 ans.
- Et une glycémie à jeun à M0, M3 puis tous les ans.

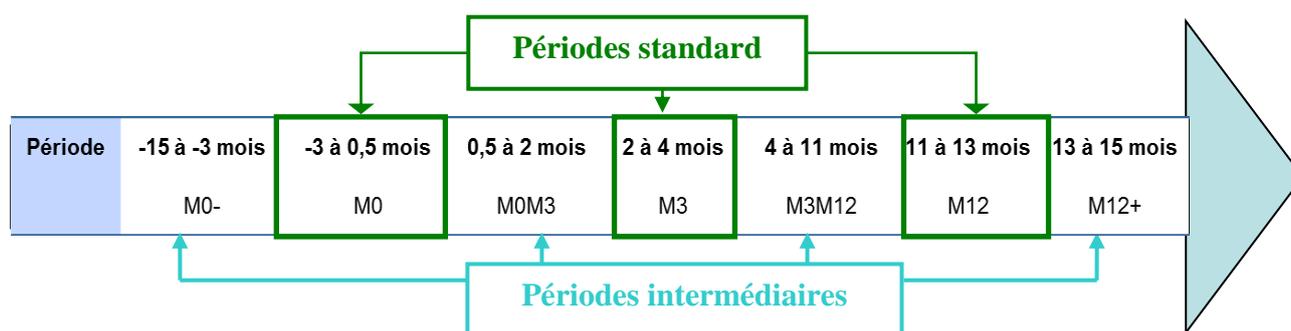
Elle a été évaluée à partir des données de remboursement d'examens biologiques extraites d'après les codes NABM (glycémie et bilan lipidique). La date de départ pour évaluer la surveillance métabolique biologique a été fixée à la date de première prescription d'un traitement antipsychotique. Les données de remboursement de l'hémoglobine glyquée ont également été extraites pour ne pas sous estimer la surveillance glycémique chez les sujets diabétiques sous antipsychotique.

Pour une meilleure compréhension, les délais recommandés pour la réalisation du bilan définis ci-dessus seront nommés « périodes standard ».

- Définitions des périodes dites « standard » :
  - Pour la surveillance à M0 : la surveillance métabolique biologique à M0 selon les recommandations ANSM a été définie comme survenant dans un intervalle allant de 90 jours avant l'initiation de traitement et jusque 15 jours après. (J-90 - J+15).
  - Pour la surveillance à M3 : entre J+60 et J+120 de l'initiation du traitement.
  - Pour la surveillance à M12 : entre J+335 et J+395 de l'initiation du traitement.
  
- Concernant l'exhaustivité des bilans :
  - Pour M0 et M3, le bilan était considéré comme *complet* si le patient avait bénéficié d'un bilan lipidique et d'une glycémie et/ou si le patient avait été hospitalisé dans cet intervalle. Le bilan était estimé *partiel* si le patient n'avait eu qu'une glycémie sans bilan lipidique ou inversement et pas d'hospitalisation.
  - Pour M12, le bilan était considéré comme *complet* si le patient avait bénéficié d'une glycémie à jeun ou s'il a été hospitalisé dans cet intervalle.

L'illustration suivante permet de mieux visualiser ces périodes.

**Figure 2 : Illustration intervalle de surveillance des bilans biologiques métaboliques  
« Périodes standard et intermédiaires »**



➤ Définition des périodes dites « intermédiaires » :

Pour être exhaustif et ne pas sous estimer la fréquence des bilans, nous avons dans un second temps élargi nos recherches aux phases entre ces « périodes standard » que nous avons nommé : « périodes intermédiaires ». Les bilans réalisés hors des délais recommandés sus-cités ont donc été recherchés :

- « M0- » : En l'absence de bilan à M0, nous avons réalisé une analyse des bilans effectués dans la période de 15 mois avant à 3 mois avant l'initiation du traitement.
- « M0-M3 » et « M3-M12 » : En l'absence de bilan à M3, nous avons réalisé une analyse des bilans effectués dans la période de 0,5 mois à 2 mois et de 4 mois à 11 mois de l'initiation de traitement.
- « M3-M12 » et « M12+ » : En l'absence de bilan à M12, nous avons réalisé une analyse des bilans réalisés dans la période de 4 à 11 mois et de 13 à 15 mois.

### **Résumé terminologies**

Pour que les termes utilisés soient clairs, voici un résumé des différentes terminologies utilisées :

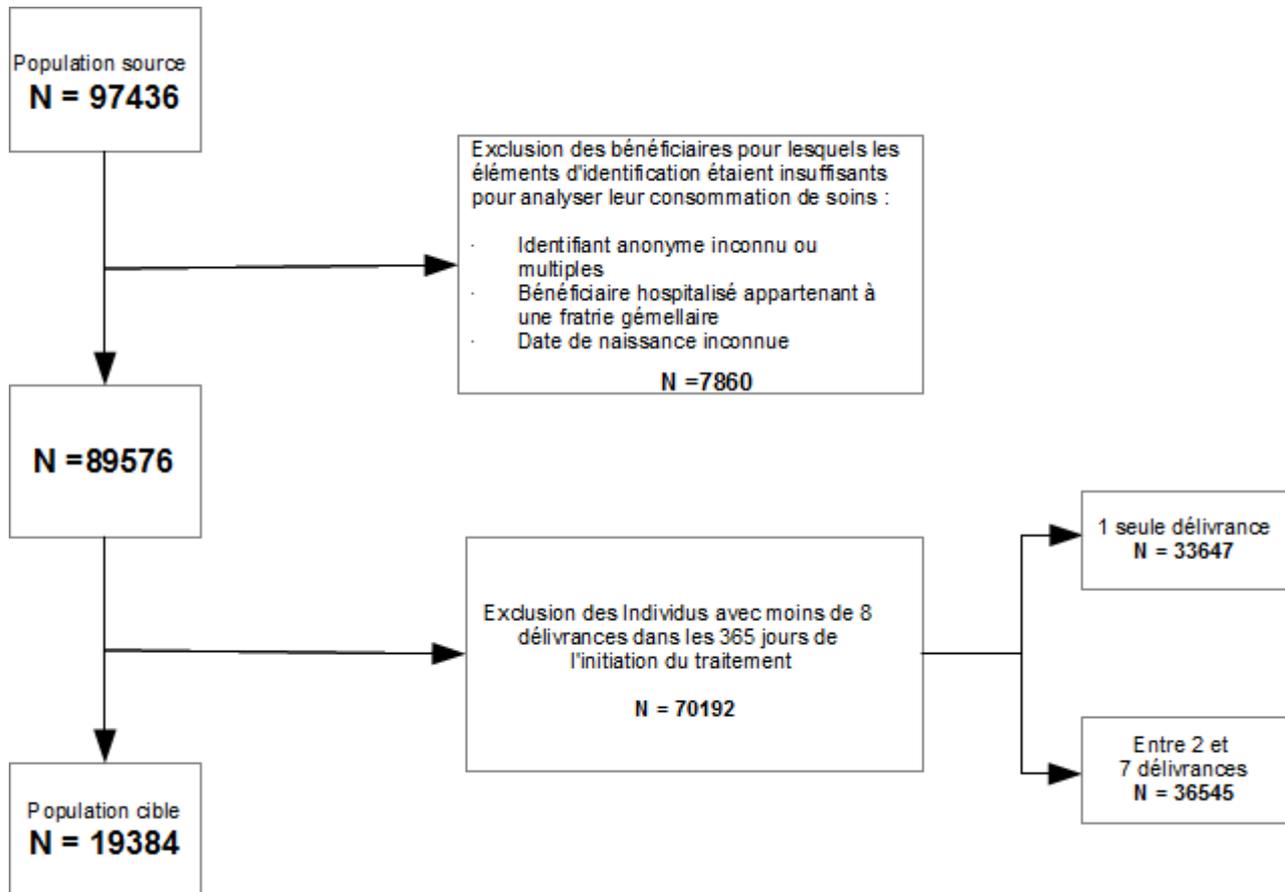
- *Bilan complet* = à un temps donné de la surveillance (M0, M3 ou M12), bilan réalisé de façon idéale selon les recommandations ANSM soit glycémie à jeun et bilan lipidique pour M0 et M3, et pour M12 : glycémie à jeun.  
Une hospitalisation était également considérée comme un bilan complet.
- *Bilan partiel* = à un temps donnée de la surveillance (M0, M3 ou M12), bilan réalisé de façon incomplète, c'est-à-dire une glycémie à jeun seule ou un bilan lipidique seul à M0 ou M3.
- *Bilan standard* = bilan réalisé dans les périodes recommandées dites standard.
- *Bilan intermédiaire* = bilan réalisé entre les périodes recommandées dites intermédiaires.

### 3. Résultats

#### 3.1. Population

##### 3.1.1. Flowchart

*Figure 3 : Flowchart*



*NB : Un individu n'est sélectionné qu'une seule fois à sa date de première délivrance entre le 1<sup>er</sup> juillet 2013 et le 31 décembre 2017.*

La population cible représentait 19384 personnes.

Les données INSEE au premier janvier 2018 (134) rapporte une estimation de population de 3 787 411 personnes en Pays de la Loire. Ce qui nous donne un pourcentage de 2,57% de personnes ayant initié un traitement antipsychotique quel que soit le nombre de délivrances en Pays de La Loire pendant la période d'observation. 0,5% des initiations se poursuivent par une prise chronique de ce traitement antipsychotique.

### 3.1.2. Répartition de la population selon l'âge et le sexe

**Tableau 9 : Distribution selon l'âge et le sexe**

**- Pays de la Loire -**

	H	F	H+F nombre	H+F %	H/F étude	H/F régional 2013-2017 (Pays de la Loire)	H/F national 2013-2017 (métrop. avec ou sans DOM)
≤ 19 ans	862	402	1264	6,5	2,14	1,05	1,05
20 à 64 ans	5778	5341	11119	57,4	1,08	0,99	0,97
≥ 65 ans	2342	4659	7001	36,1	0,50	0,74	0,74
TOTAL	8982	10402	19384	100	0,86	0,94	0,94

➤ Sexe :

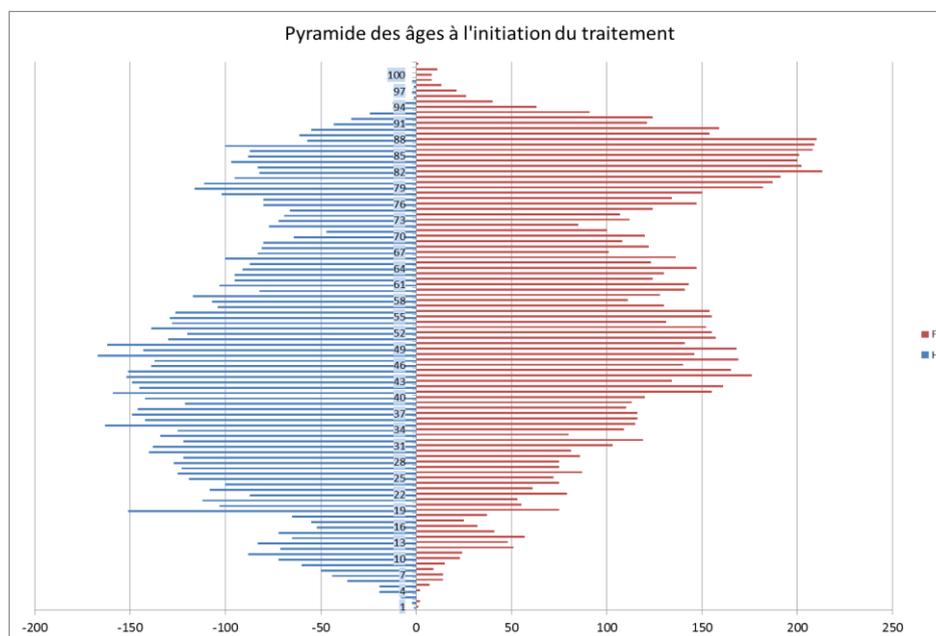
Plus de la moitié des individus étaient des femmes (56,58%).

➤ Age :

- La population recevant un traitement antipsychotique de façon chronique était principalement constituée de personnes ayant entre 20 et 64 ans (adultes). Ils représentaient 57,4% de cette population avec une représentation relativement équilibrée des hommes et des femmes (ratio homme/femme = 1,08). Environ 5 adultes sur 1000 ont débuté un traitement antipsychotique avec prise régulière en pays de la Loire sur la période d'observation.
- Les enfants (≤ 19 ans) représentaient 6,5% des patients sous antipsychotiques de façon chronique avec une prédominance de garçons (ratio homme/femme = 2,14), soit environ 1 enfant sur 1000 a débuté un antipsychotique avec prise régulière dans la région étudiée sur l'ensemble de la période.
- Les seniors (≥ 65 ans) représentaient 36,1% de la population avec une prédominance de femmes (ratio homme/femme = 0,50), soit 9 personnes âgées sur 1000 ont commencé à recevoir régulièrement un antipsychotique en Pays de la Loire.

- La figure suivante représente visuellement la répartition de la population selon l'âge et le sexe.

**Figure 4 : Pyramide des âges à l'initiation du traitement  
Pays de la Loire**



Les femmes sont représentées en rose à droite et les hommes en bleu à gauche de la ligne médiane. Pour la population des seniors (> 65 ans) le pic de population se situe dans la tranche 75 à 90 ans.

- Pour mieux analyser cette répartition, ceci est à comparer à la répartition régionale de la population selon les âges :

**Tableau 10 : Comparaison à la répartition régionale de la population**

%	Pays de la Loire	
	Etude	INSEE
E	6,52	25,45
A	57,36	55,63
S	36,12	18,92

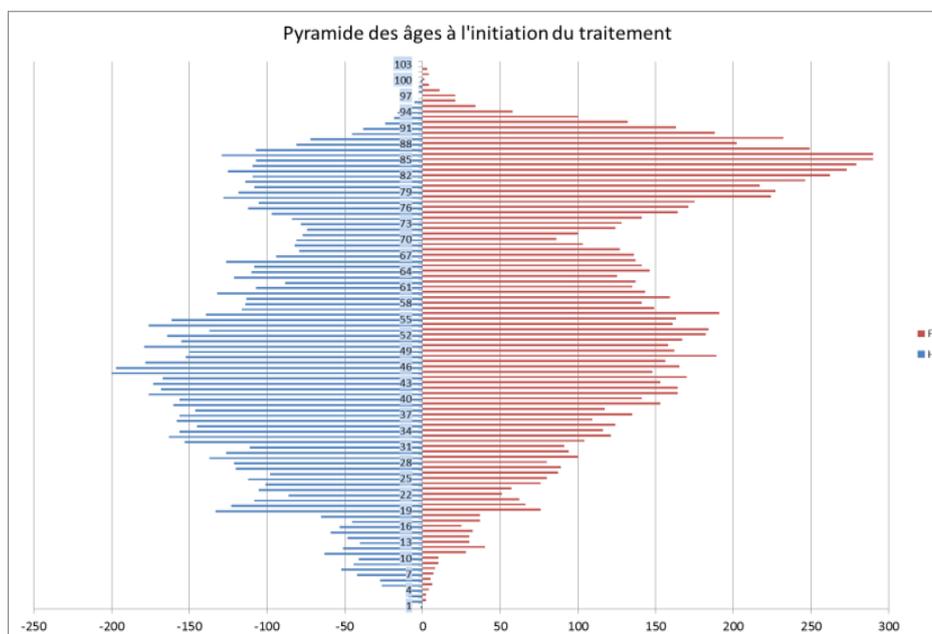
Les données INSEE, nous permettent de voir que la tranche de la population constituée par le groupe Adulte (A), représente la plus grande partie (55,63%) de la population régionale. Ceci est également le cas dans notre étude. En revanche, pour la le groupe Enfant (E) et le groupe Senior (S), les tendances entre notre étude et les données de la population régionale sont divergentes.

La population des Pays de la Loire est constituée à 25,45% par des enfants contre 6,52% dans notre étude. Les seniors, eux, représentent 18,92% de la population régionale et 36,12% de notre population.

### 3.1.3. Comparaison à la population d'une région limitrophe

Pour assurer la validité des données, elles ont été comparées à celles de la région Bretagne. En terme de population la Bretagne a 12% de moins de population avec 3 336 643 habitants contre 3 787 411 pour la région Pays de Loire d'après l'estimation INSEE au premier janvier 2018 (134).

**Figure 5 : Pyramide des âges en Bretagne**



Nous voyons donc que la pyramide des âges est d'allure similaire à celle des Pays de La Loire avec une majorité d'adultes.

**Tableau 11 : Distribution selon l'âge et le sexe pour la région Bretagne**

Catégorie d'âge	H	F	H+F Nbre	H+F %	H/F Etude	H/F Régional	H/F National
E (<20 ans)	680	313	993	4,6	2,17	1,05	1,05
A (20 à 64 ans)	6337	5795	12132	56,4	1,09	1	0,97
S (≥ 65 ans)	2774	5612	8386	39,0	0,49	0,72	0,74
Total général	9791	11720	21511	100	0,84	0,95	0,94

Concernant, la répartition en terme d'âge et de sexe, on retrouve une majorité de femme (54,5%). Le groupe Adulte est le plus représenté (56,4% de la population). Le groupe Enfant représente 4,6% de la population avec une prédominance masculine dans ce groupe (sexe ratio H/F = 2,17). Le groupe Senior représente 39% de la population avec une prédominance féminine (sexe ratio H/F = 0,49). La répartition en Bretagne est quasi similaire à celle des pays de Loire avec une population globalement comparable.

**Tableau 12 : Comparaison inter régionales**

Initiation de traitement par anti-psychotique	Pays de la Loire	Bretagne
Nombre d'individus (données brutes)	97436	100818
Nombre d'individus (données validées)	89576	92610
Part des données non validées	8,07 %	8,14 %
≥ 8 délivrances au cours de la 1ère année	19384	21511
	21,6 %	23,2 %

Les chiffres en terme de population sont relativement proches ainsi que le nombre de personnes recevant au moins 8 délivrances au cours de la première année : 19384 pour les Pays de la Loire contre 21511 pour la Bretagne.

Pour les Pays de la Loire, 21,6% des patients recevant un traitement antipsychotique le reçoivent de façon chronique contre 23,2% pour la Bretagne. Ceci représente 0,64% de la population de la région Bretagne. Par ailleurs, 3% de la population bretonne reçoit des antipsychotiques quelque soit le nombre de délivrances.

### 3.1.4. Décès au cours de la période d'observation

Nous avons ensuite recherché le nombre de décès au cours de la période :

**Tableau 13 : Décès au cours de la période 2013-2017**

catégorie d'âge	Nbre	Non DCD	DCD	%DCD par âge	%DCD sur DCD	% DCD sur pop	DCD 0-4M	DCD 4-13M	DCD 13-15M	DCD +15M
E	1264	1260	4	0,32	0,18	0,02				4
A	11119	10779	340	3,06	15,17	1,75	1	97	22	220
S	7001	5104	1897	27,10	84,65	9,79	3	507	142	1245
Total général	19384	17143	2241	11,56	100	11,56	4	604	164	1469

2241 bénéficiaires soient 11,56% sont décédés au cours de la période d'observation avec majoritairement des seniors qui représentent 84,65% des personnes décédées, 15,17% pour les adultes et 0,18% pour les enfants.

La majorité des décès (65,55 %) survenait après 15 mois de traitement.

### 3.1.5. Résumé

#### EN RESUME :

- La population sélectionnée (en initiation de traitement antipsychotique et traitement chronique, >8 délivrances en 1 an) était composée de **19384** personnes soit 21,6% des personnes ayant initié un traitement antipsychotique et 0,5% de la population régionale.
- Cette population est composée principalement de sujets **adultes (57,4%)**. Les **enfants** représentent **6,5%** de la population cible et sont principalement des **garçons**. Les **seniors** représentent **36,1%** de la population et sont principalement des **femmes**.
- Les données démographiques de la population sélectionnée ont été validées par la comparaison à une population similaire, celle de la Bretagne.
- Les **décès** au cours de la période d'observation représentent **11,65%** de la population initiale avec une majorité (84,65%) de sujets âgés.

## 3.2. Médicament

### 3.2.1. Durée du traitement

**Tableau 14 : Délai entre la première et la dernière délivrance  
(Pays de la Loire et Bretagne).**

Délai entre 1 <sup>ère</sup> et dernière délivrance	Pays de la Loire			
	Nombre	%	Nombre cumulé	% cumulé
≥ 15 mois	13140	67,79	19384	67,79
≥ 12 mois et < 15 mois	1910	9,85	6244	77,64
≥ 9 mois et < 12 mois	2349	12,12	4334	89,76
≥ 6 mois et < 9 mois	1644	8,48	1985	98,24
≥ 3 mois et < 6 mois	335	1,73	341	99,97
< 3 mois	6	0,03	6	100

La majorité des patients ont un traitement durable avec pour les Pays de la Loire, 67,79% des patients pour qui la durée du traitement a dépassé 15 mois.

Près de 90% des patients étaient traités sur une période supérieure ou égale à 9 mois.

La figure ci-après (figure N°6) montre le délai entre la dernière délivrance et la fin de la période d'observation pour la population totale puis par classe d'âge.

Pour la population totale, on observe qu'environ 2/3 des patients (59,3%) inclus en 2013, ont toujours un traitement à la fin de la période d'observation puisque la dernière délivrance survient dans les 3 mois qui précèdent le 31 décembre 2017, soit plus de 4 ans de traitement.

Pour l'ensemble des patients, quelque soit l'année de la première prescription, 70,8% bénéficient toujours d'une délivrance de traitement à la fin de la période.

Par classe d'âge, la tendance est similaire pour les adultes et les seniors avec respectivement des taux de 71% et 71,8%.

La tendance est moindre chez les enfants avec un taux de délivrance de traitement dans les 3 derniers mois de la période d'observation de 65,6%.

**Dans la population exclue** (70 192 individus), 33 647 (47,9%) n'avaient qu'une délivrance.

Si les patients bénéficiaient de plus d'une délivrance, la plupart du temps (61,75 % des cas), le délai entre la première et la dernière délivrance était de moins de 3 mois.

**Figure 6 : Durée entre la dernière délivrance et la fin de la période d'observation**  
**Population totale**

Année	Nombre d'individus	Nombre d'individus non décédés avant le 31 déc. 2017	Dernière délivrance dans les 3 mois (< 92 jours) précédant le 31 déc. 2017 (Nbre)	Dernière délivrance dans les 3 mois (< 92 jours) précédant le 31 déc. 2017 (%)
2013	3117	2556	1516	59,3
2014	5206	4398	2653	60,3
2015	4588	4058	2692	66,3
2016	4274	3982	3190	80,1
2017	2199	2149	2093	97,4
<b>TOTAL</b>	<b>19384</b>	<b>17143</b>	<b>12144</b>	<b>70,8</b>

Année	Nombre d'individus non décédés avant le 31 déc. 2017	Dernière délivrance dans les 3 mois (< 92 jours) précédant le 31 déc. 2017 (Nbre)	Dernière délivrance dans les 3 mois (< 92 jours) précédant le 31 déc. 2017 (%)
2013	148	68	45,9
2014	315	172	54,6
2015	282	153	54,3
2016	339	264	77,9
2017	176	170	96,6
<b>TOTAL</b>	<b>1260</b>	<b>827</b>	<b>65,6</b>

Enfants

Année	Nombre d'individus non décédés avant le 31 déc. 2017	Dernière délivrance dans les 3 mois (< 92 jours) précédant le 31 déc. 2017 (Nbre)	Dernière délivrance dans les 3 mois (< 92 jours) précédant le 31 déc. 2017 (%)
2013	1820	1112	61,1
2014	2864	1766	61,7
2015	2540	1705	67,1
2016	2323	1870	80,5
2017	1232	1198	97,2
<b>TOTAL</b>	<b>10779</b>	<b>7651</b>	<b>71,0</b>

Adultes

Année	Nombre d'individus non décédés avant le 31 déc. 2017	Dernière délivrance dans les 3 mois (< 92 jours) précédant le 31 déc. 2017 (Nbre)	Dernière délivrance dans les 3 mois (< 92 jours) précédant le 31 déc. 2017 (%)
2013	588	336	57,1
2014	1219	715	58,7
2015	1236	834	67,5
2016	1320	1056	80,0
2017	741	725	97,8
<b>TOTAL</b>	<b>5104</b>	<b>3666</b>	<b>71,8</b>

Seniors

### 3.2.2. Type de molécule

#### 3.2.2.1. Pour la population générale

**Tableau 15 : Molécules délivrées pour la région Pays de la Loire**  
**Population générale**

POPULATION TOTALE	NOMBRE DE MOLÉCULES DISTINCTES À L'INITIATION										TOTAL GÉNÉRAL		
	1			2		3		4		5		Nbre indiv.	%
	Nbre indiv.	%	% cumulé	Nbre indiv.	%	Nbre indiv.	%	Nbre indiv.	%	Nbre indiv.	%		
	17548	90,53		1704	8,79	121	0,62	10	0,05	1	0,01	19384	100
CYAMEMAZINE	4269	24,33	24,33	825	48,42	57	47,11	6	60	1	100	5158	26,61
RISPERIDONE	4213	24,01	48,34	612	35,92	41	33,88	7	70	1	100	4874	25,14
OLANZAPINE	1901	10,83	59,17	390	22,89	37	30,58	3	30	0	0	2331	12,03
ARIPIPRAZOLE	1508	8,59	67,76	299	17,55	25	20,66	2	20	0	0	1834	9,46
QUETIAPINE	1358	7,74	75,50	203	11,91	25	20,66	4	40	0	0	1590	8,20
LOXAPINE	700	3,99	79,49	486	28,52	60	49,59	7	70	1	100	1254	6,47
TIAPRIDE	1050	5,98	85,47	63	3,70	5	4,13	0	0	0	0	1118	5,77
HALOPERIDOL	605	3,45	88,92	160	9,39	26	21,49	3	30	0	0	794	4,10
SULPIRIDE	567	3,23	92,15	12	0,70	2	1,65	0	0	0	0	581	3,00
CLOZAPINE	356	2,03	94,18	39	2,29	7	5,79	1	10	0	0	403	2,08
AMISULPRIDE	264	1,50	95,69	35	2,05	7	5,79	0	0	0	0	306	1,58
PALIPERIDONE	143	0,81	96,50	75	4,40	15	12,40	4	40	1	100	238	1,23
ZUCLOPENTHIXOL	154	0,88	97,38	60	3,52	15	12,40	0	0	1	100	230	1,19
LEVOMEPRIMAZINE	123	0,70	98,08	75	4,40	11	9,09	1	10	0	0	210	1,08
PIPAMPERONE	152	0,87	98,95	13	0,76	5	4,13	2	20	0	0	172	0,89
CHLORPROMAZINE	68	0,39	99,33	30	1,76	9	7,44	0	0	0	0	107	0,55
PERICIAZINE	46	0,26	99,60	9	0,53	3	2,48	0	0	0	0	58	0,30
PIMOZIDE	41	0,23	99,83	4	0,23	1	0,83	0	0	0	0	46	0,24
FLUPHENAZINE	10	0,06	99,89	7	0,41	4	3,31	0	0	0	0	21	0,11
FLUPENTIXOL	4	0,02	99,91	8	0,47	4	3,31	0	0	0	0	16	0,08
PIPOTIAZINE	6	0,03	99,94	3	0,18	4	3,31	0	0	0	0	13	0,07
TETRABENAZINE	10	0,06	100,00	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0,05
TOTAL PRESCRIPTIONS	17548	100		3408	200	363	300	40	400	5	500	21364	110,21

➤ Sur le plan quantitatif :

A l'initiation du traitement, la majorité des prescriptions (90,53%) sont des monothérapies.

8,79 % des prescriptions sont des bithérapies et 0,62 % des trithérapies.

➤ Sur le plan qualitatif :

La molécule la plus délivrée est la cyamémazine. 26,16% des prescriptions quelque soit le nombre de molécules sur l'ordonnance comprend de la cyamémazine.

De manière générale, les antipsychotiques étaient dans l'ordre décroissant de prescription : la cyamémazine (n = 5158, 26,61%), la rispéridone (n = 4874, 25,14%), l'olanzapine (n = 2331, 12,03%), l'aripiprazole (n = 1834, 9,46%), la quétiapine (n = 1590, 8,20%), la loxapine (n = 1254, 6,47%).

Les molécules sont classées de façon identique pour les monothérapies avec ¼ des bénéficiaires ayant une monothérapie par cyamémazine.

Dans le cas de bithérapie à l'initiation, on retrouve le plus souvent de la cyamémazine (48,42%) puis de la rispéridone (35,92%) et en 3<sup>ème</sup> position de la loxapine (28,52%) puis l'olanzapine (22,89%).

➤ En terme de classification :

La majorité des molécules prescrites étaient de seconde génération : 60,01% contre 39,99 % pour les molécules de première génération. Mais la molécule la plus prescrite, la cyamémazine, est un antipsychotique de première génération.

Voyons maintenant les caractéristiques de prescription en fonction des classes d'âge : enfants, adultes, seniors.

### 3.2.2.2. Pour les enfants (< 20 ans)

**Tableau 16 : Molécules délivrées pour la région Pays de la Loire  
- Enfants -**

ENFANTS (< 20 ans)	NOMBRE DE MOLÉCULES DISTINCTES À L'INITIATION									TOTAL GÉNÉRAL	
	1			2		3		4		Nbre indiv.	%
	Nbre indiv.	%	% cumulé	Nbre indiv.	%	Nbre indiv.	%	Nbre indiv.	%		
	1117	88,37		142	11,23	4	0,32	1	0,08	1264	100
CYAMEMAZINE	441	39,48	39,48	108	76,06	3	75,00		0	552	43,67
RISPERIDONE	410	36,71	76,19	92	64,79	3	75,00	1	100	506	40,03
ARIPIPRAZOLE	97	8,68	84,87	28	19,72	2	50,00		0	127	10,05
OLANZAPINE	45	4,03	88,90	13	9,15		0,00	1	100	59	4,67
LOXAPINE	17	1,52	90,42	24	16,90		0,00	1	100	42	3,32
PERICIAZINE	25	2,24	92,66	2	1,41	1	25,00		0	28	2,22
PIPAMPERONE	21	1,88	94,54		0,00		0,00		0	21	1,66
PALIPERIDONE	8	0,72	95,26	7	4,93		0,00	1	100	16	1,27
QUETIAPINE	10	0,90	96,15	3	2,11		0,00		0	13	1,03
AMISULPRIDE	8	0,72	96,87	1	0,70	1	25,00		0	10	0,79
TIAPRIDE	7	0,63	97,49		0,00		0,00		0	7	0,55
HALOPERIDOL	4	0,36	97,85	2	1,41		0,00		0	6	0,47
PIMOZIDE	6	0,54	98,39		0,00		0,00		0	6	0,47
SULPIRIDE	5	0,45	98,84		0,00		0,00		0	5	0,40
ZUCLOPENTHIXOL	4	0,36	99,19		0,00	1	25,00		0	5	0,40
CLOZAPINE	1	0,09	99,28	2	1,41	1	25,00		0	4	0,32
LEVOMEPRMAZINE	1	0,09	99,37	2	1,41		0,00		0	3	0,24
CHLORPROMAZINE	3	0,27	99,64		0,00		0,00		0	3	0,24
TETRABENAZINE	2	0,18	99,82		0,00		0,00		0	2	0,16
FLUPENTIXOL	1	0,09	99,91		0,00		0,00		0	1	0,08
FLUPHENAZINE	1	0,09	100,00		0,00		0,00		0	1	0,08
TOTAL PRESCRIPTIONS	1117	100		284	200	12	300	4	400	1417	112,10

➤ Sur le plan quantitatif :

Chez l'enfant la monothérapie prédomine également avec 88,37% des prescriptions qui ne comprennent qu'une molécule.

➤ Sur le plan qualitatif :

Les molécules les plus prescrites sont également la cyamémazine (39,48% des monothérapies) et la rispéridone (36,71 %) qui, à elles deux représentent plus de 76% des prescriptions en monothérapie et 83,70% des prescriptions quelque soit le nombre de molécules sur l'ordonnance. L'aripiprazole est la 3<sup>ème</sup> molécule la plus prescrite chez l'enfant et représente 10,05% des prescriptions. La tendance de prescription de l'olanzapine est moindre que dans la population générale avec un taux de 4,67% de l'ensemble des prescriptions quelque soit le nombre de molécules sur l'ordonnance. La périciazine apparaît comme la 6<sup>ème</sup> molécule la plus prescrite avec 2,22% des prescriptions, cette molécule n'apparaît qu'en 17<sup>ème</sup> position pour la population générale.

### 3.2.2.3. Pour les adultes (20 < X < 64 ans)

**Tableau 17 : Molécules délivrées pour la région Pays de la Loire  
- Adultes -**

ADULTES (20 à 64 ans)	NOMBRE DE MOLÉCULES DISTINCTES À L'INITIATION										TOTAL GÉNÉRAL		
	1		2		3		4		5		Nbre indiv.	%	
	Nbre indiv.	% cumulé	Nbre indiv.	%	Nbre indiv.	%	Nbre indiv.	%	Nbre indiv.	%			
	9736	87,56		1262	11,35	112	1,01	8	0,07	1	0,01	11119	100
CYAMEMAZINE	2806	28,82	28,82	607	48,10	52	46,43	6	75	1	100	3472	31,23
RISPERIDONE	1417	14,55	43,38	380	30,11	35	31,25	5	63	1	100	1838	16,53
OLANZAPINE	1404	14,42	57,80	335	26,55	35	31,25	2	25		0	1776	15,97
ARIPRAZOLE	1224	12,57	70,37	240	19,02	23	20,54	1	13		0	1488	13,38
QUETIAPINE	1086	11,15	81,52	167	13,23	25	22,32	4	50		0	1282	11,53
LOXAPINE	429	4,41	85,93	376	29,79	59	52,68	5	63	1	100	870	7,82
HALOPERIDOL	191	1,96	87,89	96	7,61	23	20,54	3	38		0	313	2,82
SULPIRIDE	255	2,62	90,51	6	0,48	1	0,89		0		0	262	2,36
AMISULPRIDE	203	2,09	92,59	33	2,61	6	5,36		0		0	242	2,18
TIAPRIDE	212	2,18	94,77	23	1,82	4	3,57		0		0	239	2,15
PALIPERIDONE	127	1,30	96,08	64	5,07	15	13,39	3	38	1	100	210	1,89
LEVOMEPRMAZINE	73	0,75	96,83	56	4,44	10	8,93	1	13		0	140	1,26
ZUCLOPENTHIXOL	71	0,73	97,56	50	3,96	14	12,50		0	1	100	136	1,22
CLOZAPINE	82	0,84	98,40	35	2,77	6	5,36	1	13		0	124	1,12
CHLORPROMAZINE	46	0,47	98,87	21	1,66	9	8,04		0		0	76	0,68
PIPAMPERONE	58	0,60	99,47	12	0,95	4	3,57	1	13		0	75	0,67
PIMOZIDE	23	0,24	99,70	4	0,32	1	0,89		0		0	28	0,25
PERICIAZINE	13	0,13	99,84	6	0,48	2	1,79		0		0	21	0,19
FLUPHENAZINE	7	0,07	99,91	4	0,32	4	3,57		0		0	15	0,13
FLUPENTHIXOL	1	0,01	99,92	8	0,63	4	3,57		0		0	13	0,12
PIPOTIAZINE	4	0,04	99,96	1	0,08	4	3,57		0		0	9	0,08
TETRABENAZINE	4	0,04	100,00		0,00		0,00		0		0	4	0,04
TOTAL PRESCRIPTIONS	9736	100		2524	200	336	300	32	400	5	500	12633	113,62

➤ Sur le plan quantitatif :

Chez l'adulte la monothérapie prédomine également avec 87,56% des prescriptions qui ne comprennent qu'une molécule.

➤ Sur le plan qualitatif :

Pour les adultes la répartition est quasiment identique à celle de la population générale pour les molécules les plus prescrites avec cependant une tendance de prescription de cyamémazine (28,82 % en monothérapie) plus importante et une tendance pour la rispéridone plus faible que dans la population générale (14,55% contre 24,01% en monothérapie dans la population générale).

La propension à la prescription d'olanzapine semble aussi se majorer dans cette catégorie de population (15,97% toutes prescriptions confondues) par rapport à la population générale ainsi que celle de l'aripiprazole, la quétiapine et la loxapine.

### 3.2.2.4. Pour les seniors (> 65 ans)

**Tableau 18 : Molécules délivrées pour la région Pays de la Loire  
- Seniors -**

SENIORS (≥ 65 ans)	NOMBRE DE MOLÉCULES DISTINCTES À L'INITIATION									TOTAL GÉNÉRAL	
	1			2		3		4		Nbre indiv.	%
	Nbre indiv.	%	% cumulé	Nbre indiv.	%	Nbre indiv.	%	Nbre indiv.	%		
	6695	95,63		300	4,29	5	0,07	1	0,01	<b>7001</b>	<b>100</b>
RISPERIDONE	2386	35,64	35,64	140	46,67	3	60,00	1	100	<b>2530</b>	<b>36,14</b>
CYAMEMAZINE	1022	15,27	50,90	110	36,67	2	40,00	0	0	<b>1134</b>	<b>16,20</b>
TIAPRIDE	831	12,41	63,32	40	13,33	1	20,00	0	0	<b>872</b>	<b>12,46</b>
OLANZAPINE	452	6,75	70,07	42	14,00	2	40,00	0	0	<b>496</b>	<b>7,08</b>
HALOPERIDOL	410	6,12	76,19	62	20,67	3	60,00	0	0	<b>475</b>	<b>6,78</b>
LOXAPINE	254	3,79	79,99	86	28,67	1	20,00	1	100	<b>342</b>	<b>4,89</b>
SULPIRIDE	307	4,59	84,57	6	2,00	1	20,00	0	0	<b>314</b>	<b>4,49</b>
QUETIAPINE	262	3,91	88,48	33	11,00		0,00	0	0	<b>295</b>	<b>4,21</b>
CLOZAPINE	273	4,08	92,56	2	0,67		0,00	0	0	<b>275</b>	<b>3,93</b>
ARIPIPIRAZOLE	187	2,79	95,35	31	10,33		0,00	1	100	<b>219</b>	<b>3,13</b>
ZUCLOPENTHIXOL	79	1,18	96,53	10	3,33		0,00	0	0	<b>89</b>	<b>1,27</b>
PIPAMPERONE	73	1,09	97,63	1	0,33	1	20,00	1	100	<b>76</b>	<b>1,09</b>
LEVOMEPRMAZINE	49	0,73	98,36	17	5,67	1	20,00	0	0	<b>67</b>	<b>0,96</b>
AMISULPRIDE	53	0,79	99,15	1	0,33		0,00	0	0	<b>54</b>	<b>0,77</b>
CHLORPROMAZINE	19	0,28	99,43	9	3,00		0,00	0	0	<b>28</b>	<b>0,40</b>
PALIPERIDONE	8	0,12	99,55	4	1,33		0,00	0	0	<b>12</b>	<b>0,17</b>
PIMOZIDE	12	0,18	99,73		0,00		0,00	0	0	<b>12</b>	<b>0,17</b>
PERICIAZINE	8	0,12	99,85	1	0,33		0,00	0	0	<b>9</b>	<b>0,13</b>
FLUPHÉNAZINE	2	0,03	99,88	3	1,00		0,00	0	0	<b>5</b>	<b>0,07</b>
PIPOTIAZINE	2	0,03	99,91	2	0,67		0,00	0	0	<b>4</b>	<b>0,06</b>
TETRABÉNAZINE	4	0,06	99,97		0,00		0,00	0	0	<b>4</b>	<b>0,06</b>
FLUPÉNTIXOL	2	0,03	100,00		0,00		0,00	0	0	<b>2</b>	<b>0,03</b>
<b>TOTAL PRESCRIPTIONS</b>	<b>6695</b>	<b>100</b>		<b>600</b>	<b>200</b>	<b>15</b>	<b>300,00</b>	<b>4</b>	<b>400</b>	<b>7314</b>	<b>104,47</b>

➤ Sur le plan quantitatif :

Chez les seniors la monothérapie prédomine majoritairement avec 95,63% des prescriptions qui ne comprennent qu'une seule molécule.

➤ Sur le plan qualitatif :

Pour les seniors, les molécules les plus prescrites sont différentes de la population générale.

Il s'agit le plus souvent de monothérapie (95,63 % des cas). La tendance de prescription en monothérapie semble plus importante que dans la population générale (90,53%).

La molécule la plus prescrite est la rispéridone avec un taux de 36,14 % des prescriptions totales.

Il vient ensuite la cyamémazine (n = 1134, 16,20 %), le tiapride (n = 872, 12,46%) l'olanzapine (n = 496, 7,08%) puis l'halopéridol (n = 475, 6,78%) et la loxapine (4,89%).

### 3.2.2.5. Concernant la population non sélectionnée :

**Tableau 19 : Molécules délivrées pour la région Pays de la Loire  
Population non sélectionnée**

	Nombre de molécules distinctes lors de l'unique délivrance sur la totalité de la période										TOTAL GÉNÉRAL		
	1			2		3		4		5		Nbre indiv.	%
	Nbre indiv.	%	% cumulé	Nbre indiv.	%								
	<b>29371</b>	<b>96,07</b>		<b>1121</b>	<b>3,67</b>	<b>69</b>	<b>0,23</b>	<b>10</b>	<b>0,03</b>	<b>1</b>		<b>30572</b>	<b>100</b>
CYAMEMAZINE	9543	32,49	32,49	573	51,12	37	53,62	7	70		0	10160	33,23
RISPERIDONE	4729	16,10	48,59	389	34,70	19	27,54	1	10		0	5138	16,81
SULPIRIDE	2681	9,13	57,72	7	0,62		0		0		0	2688	8,79
HALOPERIDOL	1826	6,22	63,94	125	11,15	17	24,64	5	50	1	100	1974	6,46
TIAPRIDE	1738	5,92	69,85	53	4,73	4	5,80	3	30		0	1798	5,88
OLANZAPINE	1453	4,95	74,80	188	16,77	17	24,64	5	50		0	1663	5,44
LOXAPINE	1313	4,47	79,27	292	26,05	37	53,62	5	50	1	100	1648	5,39
ARIPIRAZOLE	1413	4,81	84,08	197	17,57	10	14,49	2	20		0	1622	5,31
CHLORPROMAZINE	1545	5,26	89,34	42	3,75	3	4,35	1	10		0	1591	5,20
QUETIAPINE	1085	3,69	93,04	142	12,67	16	23,19	5	50	1	100	1249	4,09
LEVOMEPRIMAZINE	493	1,68	94,72	67	5,98	10	14,49	1	10	1	100	572	1,87
AMISULPRIDE	445	1,52	96,23	39	3,48	4	5,80	1	10		0	489	1,60
ZUCLOPENTHIXOL	305	1,04	97,27	32	2,85	11	15,94	2	20		0	350	1,14
PIPAMPERONE	217	0,74	98,01	16	1,43	6	8,70		0		0	239	0,78
CLOZAPINE	199	0,68	98,69	22	1,96	9	13,04	1	10	1	100	232	0,76
PERICIAZINE	149	0,51	99,19	14	1,25		0		0		0	163	0,53
PALIPERIDONE	69	0,23	99,43	25	2,23	2	2,90		0		0	96	0,31
PIMOZIDE	65	0,22	99,65	2	0,18		0		0		0	67	0,22
TETRABENZAZINE	61	0,21	99,86	1	0,09		0		0		0	62	0,20
FLUPHENAZINE	14	0,05	99,90	6	0,54	4	5,80	1	10		0	25	0,08
FLUPENTHIXOL	17	0,06	99,96	5	0,45	1	1,45		0		0	23	0,08
PIPOTIAZINE	11	0,04	100	5	0,45		0		0		0	16	0,05
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>29371</b>	<b>100</b>		<b>2242</b>	<b>200</b>	<b>207</b>	<b>300</b>	<b>40</b>	<b>400</b>	<b>5</b>	<b>500</b>	<b>31865</b>	<b>104,23</b>

Dans la population non sélectionnée (< 8 délivrances), sur le plan qualitatif, on voit que la tendance concernant le taux de prescription de cyamémazine est plus importante que dans la population sélectionnée avec un taux de 32,49 % (contre 24,33% pour le résultat général de la population sélectionnée).

Sur le plan quantitatif, il s'agit principalement de monothérapie (96,07%).

### 3.2.3. Changement de traitement

Au cours de la première année, 67,5% des patients (n = 13082), n'avaient pas d'adjonction ou de switch de molécules.

Sur 17548 traitements initiés en monothérapie, 67,2% (11800) maintiennent le même traitement au cours de la première année. 5748 (32,8 %) changent de traitement ou une adjonction de molécules est réalisée.

### 3.2.4. Résumé

#### EN RESUME :

- **Durée du traitement** : La durée du traitement pour près de **90%** des patients dépassent **9 mois**. Sur l'ensemble des patients, 70,8% d'entre eux bénéficient toujours d'un traitement à la fin de la période d'observation quelque soit la date d'initiation du traitement. Pour les sous-groupes, des variations sont observées notamment chez les enfants où ce pourcentage est de 65,6%.
- **Type de molécules** :
  - Sur un plan quantitatif, il s'agit principalement de **monothérapie** (90,53%).
  - Sur un plan qualitatif, pour la population générale, la molécule la plus prescrite est la cyamémazine suivie par la rispéridone. Le tableau suivant récapitule les résultats pour le type de molécules. Les molécules prescrites sont majoritairement de **seconde génération** (60,01%).

*Tableau 20 : Récapitulatif des résultats pour le type de molécules*

		Population générale	Enfants	Adultes	Senior
<b>Quantitatif</b>	Monothérapie	90,53%	88,37%	87,56%	95,63%
	Bithérapie	8,79%	11,23%	11,35%	4,29%
<b>Qualitatif</b>	Molécules prescrites <i>Pourcentage cumulé quelque soit le nombre de molécules sur l'ordonnance</i>	Cyamémazine 26,61%	Cyamémazine 43,67%	Cyamémazine 31,23%	Rispéridone 36,14%
		Rispéridone 25,14%	Rispéridone 40,03%	Rispéridone 16,53%	Cyamémazine 16,20%
		Olanzapine 12,03%	Aripiprazole 10,05%	Olanzapine 15,97%	Tiapride 12,46%
		Aripiprazole 9,46%	Olanzapine 4,67%	Aripiprazole 13,38%	Olanzapine 7,08%
		Quétiapine 8,20%	Loxapine 3,32%	Quétiapine 11,53%	Haloperidol 6,78%
		Loxapine 6,47%	Periciazine 2,22%	Loxapine 7,82%	Loxapine 4,89%

- **Changement de traitement** :

Au cours de la première année, **67,5%** des patients (n = 13082), n'avaient pas d'adjonction ou de switch de molécules.

### 3.3. Surveillance métabolique

#### 3.3.1. Analyse des bilans sur les périodes standard

Nous allons voir dans cette partie, l'analyse des résultats correspondant aux bilans réalisés sur les périodes dites standard.

- M0 : J-90 à J+15
- M3 : J+60 à J+120
- M12 : J+335 à J+395

##### 3.3.1.1. Analyse des bilans isolés lors des périodes standard

Dans un premier temps, les bilans sont analysés de façon isolée et indépendante.

**Tableau 21 : Analyse des bilans isolés avec hospitalisation en MCO et psychiatrie.**

	Bilan à M0		Bilan à M3	
Aucun bilan	7607	40,77%	13470	72,50%
Glyc	955	5,12%	880	4,74%
Lipid	90	0,48%	69	0,37%
Hospit	6443	34,53%	2671	14,38%
Glyc + Hospit	1153	6,18%	325	1,75%
Lipid + Hospit	65	0,35%	16	0,09%
Glyc + Lipid	1274	6,83%	922	4,96%
Glyc + Lipid + Hospit	1073	5,75%	226	1,22%
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>18660</b>	<b>100,00%</b>	<b>18579</b>	<b>100,00%</b>

	Bilan à M12	
Aucun bilan	10867	75,79%
Hospit	1711	11,93%
Glyc	1450	10,11%
Glyc + Hospit	311	2,17%
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>14339</b>	<b>100,00%</b>

Hors individus : - hébergés en EHPAD à tarif. glob.	Hors individus : - hébergés en EHPAD à tarif. glob. - décédés (< 4 mois de l'initiation)	Hors individus : - hébergés en EHPAD à tarif. glob. - décédés (< 13 mois de l'initiation)
--	--	---

Pour rappel, nous avons considéré que le fait d'être hospitalisé en MCO ou en psychiatrie équivalait à avoir eu un bilan complet.

Les résultats sont les suivants :

➤ Le bilan à M0 :

- La majorité des patients : 40,77% n'ont eu aucun bilan, en rouge sur le tableau.
- 12,58 % avaient eu un bilan complet (glycémie + bilan lipidique) de façon certaine (remboursement en ville), en vert sur le tableau.

- Les bilans supposés complets dans le cadre d'une hospitalisation représentent 41,06% des patients, en jaune sur le tableau.
  - Concernant les bilans partiels : ils représentent 5,6% de l'échantillon, en orange sur le tableau. On observe un pourcentage plus élevé de bilan glycémique seul (5,12%) que de bilan lipidique seul (0,48%).
- Le bilan à M3 :
- 72,50 % n'ont eu aucun bilan (en rouge).
  - 6,18 % avaient eu un bilan complet (glycémie + bilan lipidique) de façon certaine puisque remboursement en ville (en vert).
  - Les bilans supposés complets dans le cadre d'une hospitalisation représentent 16,22% de la population (en jaune).
  - Concernant les bilans partiels : ils représentent 5,11% de l'échantillon. La glycémie à jeun seule était faite à 4,74%, le bilan lipidique seul était de 0,37% (en orange).
- Le bilan à M12 :
- 75,79% n'ont eu aucun bilan.
  - 12,28 % ont eu un bilan complet c'est-à-dire une glycémie à jeun.
  - Les bilans supposés complets dans le cadre d'une hospitalisation représentent 11,93%.

Le fait de considérer l'hospitalisation comme équivalant à un bilan bien réalisé, majore de 41,06% le taux de bilans complets à M0.

De façon systématique, les fréquences de surveillance sont inférieures pour le bilan lipidique par rapport au bilan glucidique.

Le tableau suivant représente une façon différente de figurer ces résultats :

**Tableau 22 : Résultats bilans isolés**

		M0	M3	M12
<b>Ambulatoire</b>	Glycémie à jeun	23,88%	12,67%	12,28%
	Bilan lipidique	13,41%	6,64%	/
<b>Hospitalisations</b>		46,81%	17,44%	14,1%

Sur les périodes standard :

- A M0, 23,88% des patients ont eu une glycémie à jeun et 13,41% un bilan lipidique.
- A M3, 12,67% des patients ont eu une glycémie à jeun et 6,64% un bilan lipidique.
- A M12, 12,28% des patients ont eu une glycémie à jeun.
- Concernant les hospitalisations : 46,81% des patients sont hospitalisés à M0, 17,44% à M3 et 14,1% à M12.

Pour prendre la mesure du taux d'hospitalisations en psychiatrie et de leur influence sur les résultats, nous les avons ôtées et avons maintenu uniquement les hospitalisations en MCO, nous obtenons les résultats suivants :

**Tableau 23 : Analyse des bilans isolés avec hospitalisation en MCO uniquement**

	Bilan à M0		Bilan à M3	
Aucun bilan	10056	53,60%	14655	78,46%
Glyc	1216	6,48%	958	5,13%
Lipid	102	0,54%	72	0,39%
Hospit*	4078	21,74%	1571	8,41%
Glyc + Hospit*	900	4,80%	254	1,36%
Lipid + Hospit*	53	0,28%	13	0,07%
Glyc + Lipid	1655	8,82%	1018	5,45%
Glyc + Lipid + Hospit*	700	3,73%	138	0,74%
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>18760</b>	<b>100%</b>	<b>18679</b>	<b>100%</b>

	Bilan à M12	
Aucun bilan	11658	80,84%
Hospit*	991	6,87%
Glyc	1557	10,80%
Glyc + Hospit*	215	1,49%
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>14421</b>	<b>100%</b>

Hors individus : - hébergés en EHPAD à tarif. glob.	Hors individus : - hébergés en EHPAD à tarif. glob. - décédés (< 4 mois de l'initiation)	Hors individus : - hébergés en EHPAD à tarif. glob. - décédés (< 13 mois de l'initiation)
--	--	---

Le nombre de patients n'ayant eu aucun bilan est plus élevé (n = 10056, 53,6%) à M0, M3 et M12.

Le fait de considérer l'hospitalisation comme équivalent à un bilan bien réalisé augmente d'environ 25% le taux de bilans bien faits à M0.

Exclure les hospitalisations en psychiatrie majeure d'environ 13 points le taux de patients n'ayant eu aucun bilan à M0.

Le taux d'hospitalisation à M0 sans les hospitalisations en psychiatrie est de 30,55% contre 46,81% en les incluant.

Les hospitalisations en psychiatrie représentent une part importante des hospitalisations.

### 3.3.1.2. Analyse des bilans successifs lors des périodes standard

Les bilans ont ensuite été analysés de manière successive et non isolée.

#### 3.3.1.2.1. Bilans complets

**Tableau 24 : Analyse des bilans successifs complets**

	Aucun bilan	M0 tot		M3 tot		M12 tot		M0 tot M3 tot		M0 tot M3 tot M12 tot		Total			
0 bilan	6696	46,43%										6696	46,43%		
1 bilan		3341	23,17%	891	6,18%	1122	7,78%					5354	37,13%		
2 bilans						730	5,06%	958	6,64%	266	1,84%	1954	13,55%		
3 bilans										417	2,89%	417	2,89%		
<b>Total</b>	<b>6696</b>	<b>3341</b>		<b>891</b>		<b>1122</b>		<b>730</b>		<b>958</b>		<b>266</b>		<b>14421</b>	<b>100%</b>

Ce tableau représente l'analyse des bilans complets successifs sur les périodes standard. Ce tableau ne considère que les patients ayant eu un bilan complet c'est à dire bilan lipidique et bilan glucidique pour M0 et M3, et bilan glucidique pour M12.

- Les patients n'ayant eu aucun bilan complet représentent 46,43% (n = 6696) de l'échantillon. Dans ces patients sont comptés ceux ayant bénéficié d'un bilan partiel (bilan lipidique sans bilan glycémique et inversement) et ceux n'ayant eu réellement aucun bilan.
- Les patients ayant eu un bilan complet au cours de la période représentent 37,13% (n = 5354). Quand les patients n'ont bénéficié que d'un unique bilan complet, il est le plus souvent réalisé à l'initiation (n = 3341, 23,17%), vient ensuite le bilan à M12 qui représente 7,78% puis le bilan à M3 qui représente 6,18%.
- Les patients ayant eu 2 bilans complets représentaient 13,55% de l'échantillon. Majoritairement (6,64% des cas) les 2 bilans complets réalisés étaient celui de M0 et M12. Venait ensuite l'association M0-M3 avec 5,06% puis M3-M12 avec 1,84%.
- Enfin, les patients ayant eu 3 bilans complets représentent 2,89% de l'échantillon soit 417 patients. Ce sont donc les patients qui ont bénéficié d'un suivi biologique métabolique optimal selon les recommandations ANSM, dans les délais recommandés.

### 3.3.1.3. Bilans complets et bilans partiels

**Tableau 25 : Analyse des bilans successifs complets et partiels**

	Aucun bilan	M0 totpart		M3 totpart		M12tot		M0 totpart M3 totpart		M0 totpart M12 tot		M3 totpart M12 tot		M0 totpart M3 totpart M12 tot		Total		
0 bilan	5863	40,66%														5863	40,66%	
1 bilan			3671	25,46%	1018	7,06%	819	5,68%								5508	38,19%	
2 bilans									1106	7,67%	975	6,76%	282	1,96%		2363	16,39%	
3 bilans															687	4,76%	687	4,76%
<b>Total</b>	<b>5863</b>		<b>3671</b>		<b>1018</b>		<b>819</b>		<b>1106</b>		<b>975</b>		<b>282</b>		<b>687</b>	<b>14421</b>	<b>100%</b>	

Dans ce tableau (N°25), les bilans qui n'ont pas été réalisés de façon optimale (c'est-à-dire les bilans partiels) sont également pris en compte.

Le taux de patients n'ayant eu aucun bilan dans les délais recommandés diminue de 6 points et passe à 40,66%. Les patients ayant eu un bilan représentent 38,19% des patients et ceux ayant eu 2 bilans : 16,39%.

C'est surtout le nombre de bénéficiaires ayant eu 3 bilans successifs qui a tendance à se majorer en passant de 2,89% sans les bilans partiels à 4,76% en les prenant en compte.

Même en considérant des bilans réalisés de façon incomplète, le taux de surveillance biologique reste faible.

### 3.3.2. Analyse des bilans sur les périodes intermédiaires

Dans le but de ne pas sous estimer la surveillance biologique du syndrome métabolique, nous avons réalisé une analyse des phases entre les périodes standard que nous avons définies.

Soit, pour rappel, les périodes suivantes :

- M0- = -15 mois à - 3 mois
- M0M3 = 0,5 à 2 mois
- M3M12 = 4 à 11 mois
- M12+ = 13 à 15 mois

**Tableau 26 : Analyse des bilans intermédiaires**

	Bilan avant M0 (Abs M0)		Bilan entre M0 et M3 ou Bilan entre M3 et M12 (Abs M3)	
	Aucun bilan	5628	55,97%	6769
Glyc	524	5,21%	994	6,96%
Lipid	79	0,79%	842	5,90%
Hospit*	1317	13,10%	1596	11,18%
Glyc + Hospit*	366	3,64%	523	3,66%
Lipid + Hospit*	34	0,34%	193	1,35%
Glyc + Lipid	1480	14,72%	2564	17,96%
Glyc + Lipid + Hospit*	628	6,25%	793	5,56%
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>10056</b>	<b>100%</b>	<b>14274</b>	<b>100%</b>

	Bilan entre M3 et M12 ou Bilan après M12 (Abs M12)	
Aucun bilan	5941	50,96%
Hospit*	1476	12,66%
Glyc	3078	26,40%
Glyc + Hospit*	1163	9,98%
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>11658</b>	<b>100%</b>

Hors individus : - hébergés en EHPAD à tarif. Globale	Hors individus : - hébergés en EHPAD à tarif. globale - décédés (moins de 4 mois après l'initiation)	Hors individus : - hébergés en EHPAD à tarif. globale - décédés (moins de 15 mois après l'initiation)
--	--	---

Les résultats sont les suivants :

- En l'absence de bilan à M0 (bilan avant M0) :
  - La majorité des patients : 55,97% n'avaient eu aucun bilan, en rouge sur le tableau.
  - 20,97 % avaient eu un bilan complet (glycémie + bilan lipidique) de façon certaine (remboursement en ville), en vert sur le tableau.
  - Les bilans supposés complets dans le cadre d'une hospitalisation représentent 17,08 % des patients, en jaune sur le tableau.
  - Concernant les bilans partiels : ils représentent 6 % de l'échantillon, en orange sur le tableau. On observe un pourcentage plus élevé de bilan glycémique seul (5,21%) que de bilan lipidique seul (0,79%).
  - 23,33 % des patients ont été hospitalisés à cette période.
- En l'absence de bilan à M3 (entre M3 et M0 ou entre M3 et M12) :
  - 47,42 % n'ont eu aucun bilan (en rouge).
  - 23,52 % avaient eu un bilan complet (glycémie + bilan lipidique) de façon certaine puisqu'il s'agit de remboursements en ville (en vert).
  - Les bilans supposés complets dans le cadre d'une hospitalisation représentent 16,19 % de la population (en jaune).

- Concernant les bilans partiels : ils représentent 12,86 % de l'échantillon. La glycémie à jeun seule était faite à 6,96 %, le bilan lipidique seul était de 5,90% (en orange).
- En l'absence de bilan à M12 (entre M3 et M12 ou après M12)
- 50,96 % n'ont eu aucun bilan.
  - 36,38 % ont eu un bilan complet c'est-à-dire une glycémie à jeun.
  - Les bilans supposés complets dans le cadre d'une hospitalisation représentent 12,66 %.

Le tableau suivant représente une façon différente de figurer ces résultats :

**Tableau 27 : Résultats bilans intermédiaires.**

		M0-	M3-	M12-
<b>Ambulatoire</b>	Glycémie à jeun	29,82%	34,14%	36,38%
	Bilan lipidique	22,1%	30,77%	/
<b>Hospitalisations</b>		23,33%	21,75%	22,64%

Sur les périodes intermédiaires :

- A M0, 29,82% des patients ont eu une glycémie à jeun et 22,1% un bilan lipidique.
- A M3, 34,14% des patients ont eu une glycémie à jeun et 30,77% un bilan lipidique.
- A M12, 36,38% des patients ont eu une glycémie à jeun.
- Concernant les hospitalisations : 23,33% des patients sont hospitalisés à « M0 -> », 21,75% à « M3 -> » et 22,64% à « M12 -> ».

### 3.3.3. Analyse globale : bilans sur les périodes standard et intermédiaires

Nous avons ensuite réalisé une analyse globale des bilans sur l'ensemble des périodes (périodes standard et périodes intermédiaires).

Ce résultat correspond donc à l'estimation la plus haute du taux de surveillance non restreint aux périodes standard.

### 3.3.3.1. Bilans isolés

**Tableau 28 : Analyse des bilans standard et de bilans intermédiaires**

	Bilan à M0 ou Bilan avant M0		Bilan à M3 ou Bilan entre M0 et M3 ou Bilan entre M3 et M12	
Aucun bilan	5628	30,00%	7150	38,28%
Glyc	1740	9,28%	1952	10,45%
Lipid	181	0,96%	914	4,89%
Hospit*	5395	28,76%	3167	16,95%
Glyc + Hospit*	1266	6,75%	777	4,16%
Lipid + Hospit*	87	0,46%	206	1,10%
Glyc + Lipid	3135	16,71%	3582	19,18%
Glyc + Lipid + Hospit*	1328	7,08%	931	4,98%
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>18760</b>	<b>100%</b>	<b>18679</b>	<b>100%</b>

	Bilan à M12 ou Bilan entre M3 et M12 ou Bilan après M12	
Aucun bilan	5941	41,20%
Hospit*	2467	17,11%
Glyc	4635	32,14%
Glyc + Hospit*	1378	9,56%
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>14421</b>	<b>100%</b>

Hors individus : - hébergés en EHPAD à tarif. Globale	Hors individus : - hébergés en EHPAD à tarif. globale - décédés	Hors individus : - hébergés en EHPAD à tarif. globale - décédés
---	--	--

Les résultats sont les suivants :

➤ Périodes standard et intermédiaire M0 :

- 30% n'avaient eu aucun bilan, en rouge sur le tableau.
- 23,79 % avaient eu un bilan complet (glycémie + bilan lipidique) de façon certaine (remboursement en ville), en vert sur le tableau.
- Les bilans supposés complets dans le cadre d'une hospitalisation représentent 35,97 % des patients, en jaune sur le tableau.
- Concernant les bilans partiels : ils représentent 10,24 % de l'échantillon, en orange sur le tableau. On observe un pourcentage plus élevé de bilan glycémique seul (9,28 %) que de bilan lipidique seul (0,96 %).

➤ Périodes standard et intermédiaire M3 :

- 38,28 % n'ont eu aucun bilan (en rouge).
- 24,26 % avaient eu un bilan complet (glycémie + bilan lipidique) de façon certaine puisque remboursement en ville (en vert).
- Les bilans supposés complets dans le cadre d'une hospitalisation représentent 22,21 % de la population (en jaune).

- Concernant les bilans partiels : ils représentent 15,34 % de l'échantillon. La glycémie à jeun seule était faite à 10,45 %, le bilan lipidique seul était de 4,89 % (en orange).
- Périodes standard et intermédiaire M12 :
- 41,20 % n'ont eu aucun bilan.
  - 41,70 % ont eu un bilan complet c'est-à-dire une glycémie à jeun.
  - Les bilans supposés complets dans le cadre d'une hospitalisation représentent 17,11 %.

Le tableau suivant représente une façon différente de figurer ces résultats :

**Tableau 29 : Résultats bilans standard et intermédiaires.**

		M0 et M0-	M3 et M3-	M12 et M12-
<b>Ambulatoire</b>	Glycémie à jeun	39,82 %	38,77 %	41,7 %
	Bilan lipidique	25,21 %	30,15 %	/
<b>Hospitalisations</b>		43,05 %	27,19 %	26,67 %

Sur les périodes standard et intermédiaires :

- A M0, 39,82% des patients ont eu une glycémie à jeun et 25,21% un bilan lipidique.
- A M3, 38,77% des patients ont eu une glycémie à jeun et 30,15% un bilan lipidique.
- A M12, 41,7% des patients ont eu une glycémie à jeun.
- Concernant les hospitalisations : 43,05% des patients sont hospitalisés à « M0 -> », 27,19% à « M3 -> » et 26,67% à « M12 -> ».

Il apparaît alors que même en élargissant les périodes au maximum, en prenant en compte les hospitalisations et les bilans partiels, les taux de surveillance restent insuffisants.

- Pour M0, le taux de surveillance maximum c'est-à-dire en tenant compte des périodes intermédiaires, des bilans partiellement réalisés et des hospitalisations est de 70%.
- Pour M3, ce taux est de 61,71%.
- Pour M12, ce taux est de 58,81%.

### 3.3.3.2. Bilans successifs sur les périodes standard et intermédiaires

**Tableau 30 : Analyse globale des bilans successifs**

Aucun bilan sur la totalité des 30 mois*		Aucun bilan complet (pas de bilan complet sur T0, T3 et T12) avec au moins 1 bilan sur la totalité des 30 mois		Bilan partiel (1 ou 2 bilans complets sur T0, T3 ou T12) +/- associés à des bilans réalisés hors périodes élargies (M0M3 et/ou M3M12)		Bilan complet (3 bilans complets : T0, T3 et T12)	
2149	15,0 %	757	5,3 %	10602	74,0 %	822	5,7 %

Après exclusion des bénéficiaires décédés ou en EHPAD à tarification globale : 14330 bénéficiaires

\*30 mois : 15 mois avant et 15 mois après l'initiation du traitement

Concernant les bilans successifs sur l'ensemble de la période : 15% des patients n'ont eu aucun bilan malgré l'introduction d'un antipsychotique que ce soit aux périodes intermédiaires ou aux périodes standard. Ceux qui ont eu 3 bilans complets sur l'ensemble de la période représentent 5,7% de l'échantillon. Enfin, la majeure partie des bénéficiaires (74%) n'avait qu'un bilan partiel à un moment de la période d'observation.

### 3.3.4. Taux de surveillance HbA1c

Nous avons recherché les remboursements d'hémoglobine glyquée sur la totalité de la période dans le but de ne pas sous estimer le taux de surveillance. En effet, chez le sujet diabétique, il n'est pas recommandé de réaliser une glycémie à jeun qui n'a pas d'intérêt dans le suivi du diabète. Pour bien prendre en compte les sujets diabétiques sous antipsychotiques qui auraient une surveillance glycémique par hémoglobine glyquée, nous avons recherché ces sujets même si ce paramètre n'est pas intégré dans les recommandations ANSM.

**Tableau 31 : Part des sujets ayant bénéficiés d'une HbA1c**

Top Bilan Glycémique (glycémie à jeun et/ou HbA1c)	Nombre de Bénéficiaires total (Gly à jeun seule ou HbA1c seule ou Gly à jeun + HbA1c)	Nombre de Bénéficiaires avec HbA1c (HbA1c seule ou HbA1c + Gly à jeun)	Nombre de Bénéficiaires avec HbA1c seule	Part des bén. avec HbA1c seule sur nbre de bén. avec Top gly.
M0 -	7233	1616	373	5,2%
M0	4524	1121	375	8,3%
M0M3	1866	515	208	11,1%
M3	2400	793	332	13,8%
M3M12	6077	1627	497	8,2%
M12	2016	680	297	14,7%
M12 +	1916	613	273	14,2%

2997 bénéficiaires distincts ont eu au moins 1 dosage d'HbA1c sur la période de -15 à +15 mois qui encadre l'initiation du traitement. 6965 dosages d'HbA1c ont été retrouvés, soit en moyenne 2,32 dosages par individus avec HbA1c sur la totalité de la période

Les bénéficiaires dénombrés sont ceux de la population sélectionnée ( $\geq 8$  délivrances d'antipsychotique sur 1 an) et pour lesquels un Top glycémique a pu être posé (au moins 1 glycémie ou une HbA1c réalisée sur la période considérée) sans exclusion des individus hébergés en EHPAD ou décédés.

2997 bénéficiaires ont eu une hémoglobine glyquée sur l'ensemble de la période (périodes standard et intermédiaires) soit 15% de la population avec en moyenne 2,32 dosages par individu sur 30 mois.

### 3.3.5. Résumé

#### EN RESUME :

- Périodes standard :

- *Concernant les bilans isolés :*

- A M0, 23,88% des patients ont eu une glycémie à jeun (GAJ) et 13,41% un bilan lipidique (BL).
- A M3, 12,67% des patients ont eu une GAJ et 6,64% un BL.
- A M12, 12,28% des patients ont une GAJ.
- Concernant les hospitalisations : **46,81%** des patients sont **hospitalisés à M0**, 17,44% à M3 et 14,1% à M12.

- *Concernant les bilans successifs complets :*

- Aucun bilan complet représentent **46,43%** (n = 6696) de l'échantillon.
- 1 bilan complet au cours de la période : 37,13%. M0 > M12 > M3.
- 2 bilans complets : 13,55% de l'échantillon.
  - Association M0 et M12 > M0-M3 > M3-M12.
- Enfin, les patients ayant eu 3 bilans complets représentent **2,89%**.

- Périodes intermédiaires :

- A M0-, 29,82% des patients ont eu une glycémie à jeun et 22,1% un bilan lipidique.
- A M3-, 34,14% des patients ont eu une glycémie à jeun et 30,77% un bilan lipidique.
- A M12-, 36,38% des patients ont eu une glycémie à jeun.
- *Concernant les hospitalisations :* 23,33% des patients sont hospitalisés à « M0 -> », 21,75% à « M3 -> » et 22,64% à « M12 -> ».

- Concernant l'analyse globale : bilans standard + bilans périodes intermédiaires.

Même en élargissant au maximum nos critères (prise en compte des périodes intermédiaires et des bilans partiellement réalisés), la surveillance reste **insuffisante**.

- A M0, 39,82% des patients ont eu une GAJ et 25,21% un BL.
- A M3, 38,77% des patients ont eu une GAJ et 30,15% un BL
- A M12, 41,7% des patients ont une GAJ.
- *Concernant les hospitalisations :* 43,05% des patients sont hospitalisés à « M0 -> », 27,19% à « M3 -> » et 26,67% à « M12 -> ».
- **15%** des patients n'ont aucun suivi sur l'ensemble de la période. La **majorité** (74%) de la population étudiée a un **bilan partiel** à un moment de la période d'observation.

- Concernant l'HBA1c : 15% de la population sélectionnée a bénéficié d'au moins un dosage de l'HBA1c.

Tableau 32 : Résumé des résultats pour la surveillance.

		Périodes standard		Périodes intermédiaires		Analyse globale	
M0	Aucun bilan	40,77%		55,97%		30%	
	Gly + lip certains	12,58%		20,97%		23,79%	
	Partiels	5,6%	Gly : 5,12%	6%	Gly : 5,21%	10,24%	Gly : 9,28%
			Lip : 0,48%		Lip : 0,79%		Lip : 0,96%
Supposé complet	41,06%		17,08%		35,97%		
M3	Aucun bilan	72,50%		47,42%		38,28%	
	Gly + lip certains	6,18%		23,52%		24,16%	
	Partiels	5,11%	Gly : 4,74%	12,86%	Gly : 6,96%	15,34%	Gly : 10,45%
			Lip : 0,37%		Lip : 5,90%		Lip : 4,89%
Supposé complet	16,22%		16,19%		22,21%		
M12	Aucun bilan	75,79%		50,96%		41,20%	
	Glycémie certaine	12,28%		36,38%		41,70%	
	Supposé complet	11,93%		12,66%		17,11%	

Gly : Glycémie à jeun / Lip : Bilan lipidique / Supposé complet = hospitalisation / Certains = remboursements en ville.

## 4. Discussion

Cette étude menée sur une population importante à partir des données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie montre que moins de 3% des patients bénéficient d'un suivi idéal aux 3 temps de la surveillance biologique du syndrome métabolique sous antipsychotique.

Nous allons, ici, analyser l'ensemble des éléments recueillis à la lumière des données de la littérature et tenter de repérer les forces et limites de notre étude.

### 4.1. Recrutement des patients et choix des paramètres de surveillance

#### **Surveillance ANSM :**

Nous tenons à préciser que les recommandations ANSM correspondent au bilan minimal à effectuer pour la surveillance du syndrome métabolique après initiation d'un antipsychotique chez les personnes indemnes de tout facteur de risque cardio-vasculaire. En effet, comme vu précédemment, dans certains pays, la surveillance est plus importante et plus fréquente (cf. tableau N°2).

Or, nous avons vu que les patients psychotiques et notamment schizophrènes sont plus vulnérables et présentent un taux plus important de facteur de risque cardio-vasculaire. Pour certaines études le fait de souffrir de schizophrénie est en lui-même un facteur de risque de développer un diabète (28). Ainsi, il convient d'adapter pour chaque patient cette surveillance au risque cardio-vasculaire qu'il présente. Nous constatons donc que même si ce bilan ne représente que le minimum de surveillance nécessaire, il ne reste que peu réalisé.

La surveillance lipidique n'est préconisée que tous les 5 ans, probablement du fait de l'apparition plus tardive de ces anomalies.

Dans notre étude, nous nous sommes focalisés sur la surveillance biologique du syndrome métabolique : bilan lipidique et glycémie à jeun car ces variables sont des paramètres prédictifs majeurs du risque de développer une maladie cardio-vasculaire. La glycémie à jeun est elle un marqueur direct du diabète. Ce sont également des données certaines et aisément extractibles d'une base de données. D'ailleurs, ce sont souvent les paramètres recueillis dans les études sur la surveillance du syndrome métabolique (129).

#### **Population sélectionnée :**

Dans le but de limiter les biais que pourrait induire l'inclusion de patients n'ayant qu'une administration très ponctuelle d'un antipsychotique (dans un contexte d'urgence, d'ivresse pathologique, de crise d'angoisse majeure...), le choix de la population s'est porté sur les bénéficiaires les plus exposés aux antipsychotiques. Comme vu dans la 1<sup>ère</sup> partie, la prévalence du

syndrome métabolique augmente avec la durée d'exposition au traitement. Les bénéficiaires exposés de façon chronique aux antipsychotiques, et donc les plus à risque de développer un syndrome métabolique, ont été sélectionnés. D'autant que la plupart du temps, les antipsychotiques sont prescrits au long cours pour des pathologies chroniques. Même dans le cas d'un épisode psychotique unique, il est recommandé de poursuivre la traitement au moins 2 ans (6).

L'ensemble des traitements antipsychotiques oraux et injectables, 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> génération, ont été inclus. C'est une force de notre étude car bien souvent dans la littérature, les molécules étudiées sont uniquement les antipsychotiques de seconde génération (105,110,111) ou les antipsychotiques oraux pourtant la forme injectable est autant pourvoyeuse de troubles métaboliques. Aussi, si les antipsychotiques conventionnels présentent surtout des effets secondaires extrapyramidaux, ils ne sont pas dénués d'impact métabolique. Les recommandations ANSM s'appliquent d'ailleurs à l'ensemble des antipsychotiques de façon indifférenciée.

#### ➤ *Chronicité du traitement*

La chronicité du traitement a été définie par le fait d'avoir 8 délivrances dans l'année qui suit la première délivrance. Cependant, cette approche peut présenter certaines limites qui semblent difficilement contournables. En effet, cette considération reste influencée par les modifications de situations sociales ou familiales notamment les déménagements dans une autre région.

Aussi, les patients qui ont poursuivi leur traitement sont certainement ceux qui ont une bonne tolérance métabolique. A contrario, les patients ayant eu moins de 8 délivrances peuvent être ceux qui ont arrêté leur traitement du fait d'une mauvaise tolérance métabolique. Néanmoins, ceux ayant poursuivi leur traitement sans modification représentent la plus grande partie de la cohorte (67,5%).

#### ➤ *Initiation de traitement*

Nous avons choisi de sélectionner les patients en initiation de traitement car cela permet une réelle évaluation de la concordance de la surveillance à l'initiation du traitement. Le fait d'évaluer le taux de surveillance sans être en initiation aurait été source de biais puisque les résultats auraient pu être influencés par l'émergence d'effets secondaires.

Pour s'assurer du caractère initiatique de la prescription, le bénéficiaire ne devait pas avoir eu de délivrance dans les 6 mois qui précédaient la période d'observation. L'initiation de traitement reste pourtant supposée. Les patients ayant des poly thérapies par exemple avec 5 molécules à l'initiation supposée, peuvent être des personnes qui ont déménagé. Il peut donc s'agir d'un renouvellement d'ordonnance, ce qui expliquerait mieux le nombre de molécules prescrites.

➤ *Population non sélectionnée*

Les patients peuvent avoir reçu un traitement antipsychotique sur une durée plus courte (< de 8 délivrances) mais nécessiter tout de même une surveillance. D'autant que les effets secondaires métaboliques surviennent généralement tôt (dans les 6 mois) après initiation du traitement y compris ceux menaçant le pronostic vital (104).

Pour parer à ce biais, nous avons analysé la population non sélectionnée (n = 70192) :

Nous avons observé qu'une grande partie (n = 33647, 47,9%) de la population ayant moins de 8 délivrances, n'a en fait qu'une délivrance la première année et la grande majorité (n = 56 133, 80%) n'avait aucune autre délivrance au-delà de 12 mois. Il s'agit donc de traitement très ponctuel voire de prise unique. Ceci permet de valider la population sélectionnée puisque les bénéficiaires sélectionnés sont bien ceux qui sont exposés aux antipsychotiques de façon chronique et nécessitent donc une surveillance au long cours.

Si les patients ont arrêté leur traitement, nous ne connaissons pas la cause de cet arrêt : mauvaise tolérance du traitement ou inefficacité ?

➤ *Validité de la population*

La comparaison de la population des Pays de la Loire à la Bretagne nous a permis de valider notre population.

## 4.2. Analyse des données recueillies

### **Population :**

➤ *Démographie de la population*

Nous avons donc observé que 2,57% (97 439/3 787 411) de la population des pays de la Loire a initié un antipsychotique, entre le 01.07.2013 et le 31.12.2017, et cela de façon ponctuelle ou chronique. Ce chiffre permet d'estimer approximativement l'incidence. Les prévalences retrouvées dans d'autres études menées en France sont proches et varient de 0,8% (135) à 2,7% (136).

Nous constatons sur la figure de la pyramide des âges (n°4) qu'il y a une plus forte représentation des enfants de sexe masculin (sexe ratio H/F = 2,14) et des femmes d'un âge supérieur à 65 ans (sexe ratio H/F = 0,50) dans la population de personnes sous antipsychotique.

L'hypothèse explicative pour les enfants de sexe masculin, pour lesquels l'influence du sexe ratio régional est faible (H/F = 1,05), est la suivante : la prévalence des troubles schizophréniques et troubles psycho comportementaux est plus importante dans cette population. En effet, la schizophrénie est une pathologie qui touche légèrement plus les hommes que les femmes (sexe ratio = 1,4) (137) mais surtout qui débute plus précocement chez les hommes que les femmes d'environ 5

ans (137). Les troubles psycho comportementaux tels que le trouble des conduites avec provocation ou le TDAH sont également des troubles fréquents chez l'enfant et l'adolescent avec une majorité de garçons, le sexe ratio est égale à deux garçons pour une fille (138).

La plus grande représentation de femmes âgées de plus de 65 ans est à mettre en lien avec l'espérance de vie de celles-ci (85 ans) qui est plus longue que celle des hommes (78,9 ans) (139). D'ailleurs, le sexe ratio régional a une influence puisque déjà dans la population globale des plus de 65 ans, les femmes sont plus représentées que les hommes avec un sexe ratio égal à 0,74. D'autre part, la prescription d'antipsychotique chez le sujet âgé se fait souvent dans le cadre des symptômes psycho comportementaux liés aux démences. Or, le sexe ratio concernant la prévalence des démences type maladie d'Alzheimer et apparentés est de 2,76 femmes pour un homme (140).

#### ➤ *Décès sur la période*

Concernant les décès, 2241 patients sont décédés au cours de la période d'observation soit 11,56% de notre population. Nous avons ainsi pu observer la majeure partie de notre population sur l'ensemble de la période. Il s'agit principalement de personnes de plus de 65 ans (84,6% des décès), sujets plus à risque de comorbidités associées, ce qui rend difficile l'analyse de l'implication des antipsychotiques sur ce taux de mortalité. Les décès survenaient la plupart du temps après 15 mois de traitement (65,6%) pouvant nous conduire à l'hypothèse d'une tolérance correcte puisque le traitement était poursuivi au long cours.

Les données INSEE 2016 (134), nous permettent de rapporter cette mortalité à la mortalité pour la classe d'âge. Au niveau national en 2016, le taux de mortalité par an tout âge confondu est de 9‰. Ceci équivaut à environ 785 décès sur 4 ans et demi pour 19384 personnes soit 4% de notre population. Nous notons donc une surmortalité dans notre population. Les causes de celle-ci sont difficiles à définir et l'implication des antipsychotiques également. L'une des pistes pour expliquer cette surmortalité est la répartition de notre population puisque nous avons une proportion plus importante de seniors : 36,12% contre 18,92% dans la population générale. Or, la mortalité pour cette classe d'âge est supérieure : pour la classe d'âge des 65- 69 ans, le taux de mortalité annuel est de 10,6 ‰, de 19,7‰ pour les 70-79 ans et de 61,2‰ pour les 80-89 ans .

Une autre explication est mise en relief par certaines études qui montrent une surmortalité sous antipsychotique. Cette surmortalité est donc connue et serait liée en premier lieu aux pathologies cardio-vasculaires mais également aux chutes liées aux hypotensions induites par les traitements antipsychotiques, aux complications de dysphagies aggravées par la prise d'antipsychotique ou encore aux complications de syndrome occlusif iatrogène (141). Elles surviendraient de manière précoce à l'introduction du traitement, or nous avons vu que les décès dans notre étude survenaient majoritairement après plusieurs mois de traitement sans pouvoir en

tirer de conclusions. Le lien avec une sous surveillance n'est pas possible à établir ici et ne reste qu'une hypothèse mais il est certain que le dépistage est primordial pour pouvoir prévenir ces effets métaboliques.

Enfin, cette surmortalité sous antipsychotique est à mettre en balance avec la mortalité augmentée dans cette population qui n'est pas forcément en lien avec la prise médicamenteuse : cause oncologique (etc.) ; et surtout mort non naturelle par suicide sur lesquels les antipsychotiques ont un effet préventif.

## **Médicament :**

### ➤ *La durée du traitement*

Nous avons constaté que la continuité dans la prise du traitement antipsychotique avait tendance à être moins importante chez les enfants (65,6% des patients ont une délivrance dans les 3 derniers mois de la période d'observation contre 70,8% pour la population générale). Cela peut être dû au fait que les enfants présentent plus de troubles psycho comportementaux sans diagnostic établi, survenant de manière transitoire, et pour lesquels un traitement est utilisé à visée symptomatique.

### ➤ *Molécules*

Cette étude a montré que la majeure partie des prescriptions était des monothérapies. Aussi, dans la majorité des cas (60,01%) des antipsychotiques de seconde génération étaient prescrits en première intention. Ces données sont conformes aux recommandations HAS pour la prise en charge de la schizophrénie (6).

#### ▪ Interprétation par type de molécules :

Le taux de prescription d'antipsychotiques de première génération reste cependant élevé (39,99%), au premier rang desquels la cyamémazine. Cet AP1G apparaît effectivement être l'antipsychotique le plus prescrit, il possède un faible effet anti productif, son action principale reste la sédation. Une explication possible est que cette molécule est prescrite en première intention pour apaiser les phases d'agitation, les troubles comportementaux ou les angoisses massives avant d'avoir établi un diagnostic. Il semblerait qu'elle soit souvent instaurée en bithérapie (48,4%) au début de la prise en charge de façon symptomatique, pour diminuer l'agitation initiale, le temps que le traitement « de fond » soit efficace sur les symptômes positifs probablement à l'origine de l'agitation physique. Cette molécule a également une AMM plus large que les autres molécules avec une indication temporaire dans les troubles anxieux et dépressifs.

Dans l'étude de *Verdoux* (94), les résultats étaient similaires avant et après exclusion des antipsychotiques utilisés à visée sédative.

L'Olanzapine apparaît au 3<sup>ème</sup> rang des prescriptions, nous l'avons vu précédemment c'est un antipsychotique à fort risque métabolique. La rispéridone (2<sup>ème</sup> rang), elle, a un risque métabolique modéré. A la lumière de cette information, les résultats obtenus sont d'autant plus inquiétants car l'utilisation de molécules à fort risque devrait conduire à une surveillance rigoureuse. L'aripiprazole, molécule au profil métabolique plutôt favorable apparaît au 4<sup>ème</sup> rang des prescriptions.

▪ Interprétation par nombre de molécules :

Dans le cas de monothérapie, dans environ ¼ des cas, il s'agit d'un traitement symptomatique : la cyamémazine, et dans ¼ des cas, il s'agit d'un traitement de fond : la rispéridone.

Pour les bithérapies, quand deux molécules sont prescrites, le plus souvent il s'agit d'un traitement « de fond » et d'un traitement symptomatique (loxapine ou cyamémazine).

Les traitements symptomatiques c'est-à-dire la cyamémazine et la loxapine, représentent environ 1/3 (28,32%) des prescriptions en monothérapie.

Nous observons également un pourcentage non négligeable de poly thérapie (> 9%), ce qui n'est pas recommandé en première intention. Une bithérapie est indiquée en cas de résistance à un antipsychotique donc a priori jamais dans le cas d'initiation. La littérature est controversée sur le risque métabolique en cas de poly thérapie mais il est probable que certaines associations majorent de façon cumulative ce risque. A l'inverse, certains articles émettent l'hypothèse d'une diminution du risque métabolique lorsque la bithérapie comprend de l'aripiprazole (17,55% des cas) (142).

Les habitudes de prescription actuelles soulignent donc l'importance d'une surveillance rigoureuse de ce syndrome.

▪ Quelques cas particuliers sont à relever :

- Les patients sous clozapine représentent une faible partie de notre population (n =354), nous comprenons vite cette donnée si nous tenons compte de l'indication de prescription de cette molécule. En effet, elle ne doit être prescrite qu'après échec de deux autres antipsychotiques. Or, notre étude est faite de manière à ce que les patients inclus, n'aient pas eu de traitement dans les 6 mois précédents le début de la période d'observation.

- La prescription de palipéridone (n = 143) est également assez étonnante en initiation car il s'agit d'une molécule n'existant que sous forme injectable en France qui s'adresse donc à des patients stabilisés avec un traitement oral et donc pas en initiation de traitement.

- Par ailleurs, la quétiapine est une molécule utilisée à plusieurs visées (antipsychotique, antidépresseur, thymorégulateur), les résultats sont donc difficilement interprétables.

▪ Si on interprète les résultats en fonction des âges :

La catégorie d'âge des **adultes** représente la plus grande partie de la population et a donc une plus grande influence sur les résultats de la population générale.

La catégorie de la population la plus à risque de développer un syndrome métabolique est la population **pédiatrique** et nous observons que l'olanzapine se place au 4<sup>ème</sup> rang des molécules dans cette catégorie d'âge, 4,03% des monothérapies contre 10,83% (3<sup>ème</sup> rang) pour la population générale. Ceci est probablement lié au fait que cette molécule n'a pas l'AMM pour les moins de 18 ans, mais aussi à la plus grande vulnérabilité des enfants au risque métabolique et au profil métabolique défavorable de l'olanzapine (143). En effet, les jeunes patients sous antipsychotiques sont 2 à 3 fois plus à risque de développer un syndrome métabolique, des maladies cardiovasculaires ou un diabète de type 2 que leurs pairs qui ne reçoivent pas d'antipsychotique (144). En revanche, la tendance de prescription de la cyamémazine semble plus importante dans le groupe enfant avec 39,48% des monothérapies.

Il est à noter que plusieurs molécules : olanzapine, quétiapine, amisulpride n'ont pas l'AMM chez l'enfant. Les prescriptions hors AMM (dans le sens où elles n'ont pas d'AMM chez l'enfant) représentent environ 7% des prescriptions ce qui correspond aux données de la littérature. Cette interprétation est très probablement sous estimée car nous n'avons pas de données sur les posologies ni sur l'indication. La palipéridone n'a pas l'AMM chez l'enfant et sa prescription (0,72% des monothérapies) est encore plus étonnante que chez l'adulte.

Pour les **seniors**, c'est la rispéridone qui apparaît en première prescription en monothérapie (35,64%) puis la cyamémazine (15,27%). La particularité clinique de cette tranche de la population réside dans la prévalence accrue des maladies neuro dégénératives et des démences avec les troubles psycho comportementaux ou neuropsychiatriques associés. L'utilisation des antipsychotiques se fait alors principalement à visée symptomatique. Le taux de prescription hors AMM dans le cadre de démence avoisinerait les 86% (130). Pourtant, l'HAS met en garde quant à la prescription d'antipsychotique chez le sujet âgé avec un risque majoré de 8% de chute, de 1,8% d'accident vasculaire cérébral et de 1% de décès. S'ils sont indiqués dans le traitement des psychoses et des syndromes délirants, leur prescription dans le cadre de symptômes comportementaux et psychologiques de la démence est plus discutée du fait d'une efficacité jugée comme faible (145). L'ANSM a d'ailleurs publié en ce sens 3 alertes sur la prescription des antipsychotiques dans les troubles démentiels en 2004, 2005 et 2008. Pour les symptômes comportementaux et psychologiques liés aux démences, les recommandations préconisent une prescription de courte durée, or dans notre étude nous avons sélectionné une population exposée de façon chronique aux antipsychotiques (> 8 délivrances en 365 jours). Il ne s'agit donc pas ici de traitement ponctuel. Deux hypothèses sont possibles : soit les patients de notre étude présentent un

trouble psychiatrique étiqueté, soit la prescription d'antipsychotique est renouvelée pour des troubles psycho comportementaux sans réévaluation de leur indication.

Cependant, le fait que la rispéridone soit la molécule la plus prescrite est en accord avec les recommandations puisque cette molécule a l'AMM dans cette indication. Cette molécule est peu anti cholinergique et donc plus adaptée à la personne âgée.

En revanche, la 2<sup>ème</sup> molécule la plus représentée, la cyamémazine, est un antipsychotique aux propriétés anti cholinergiques marquées. Cette molécule n'a pas l'AMM pour les troubles psycho comportementaux liés aux démences. Elle est peu adaptée à la personne âgée compte tenu des effets indésirables potentiels : xérostomie, constipation, rétention aigue d'urine, glaucome, confusion.

La troisième molécule, le tiapride a bien l'AMM pour l'agressivité ou l'agitation chez le sujet âgé.

La clozapine apparaît au 9<sup>ème</sup> rang chez le sujet âgé (10<sup>ème</sup> rang dans la population générale) probablement du fait de son AMM dans les symptômes psychotiques de la maladie de Parkinson. Dans cette indication, la clozapine peut être prescrite en 1<sup>ère</sup> intention.

Concernant le syndrome métabolique, les personnes âgées semblent moins exposées au risque de développer un syndrome métabolique mais cette donnée reste à modérer avec les nombreuses comorbidités auxquelles cette population est exposée (86).

#### ➤ *Changement de molécules*

Nous avons observé dans nos résultats que des changements de prescriptions avaient lieu. Seulement cette donnée reste difficilement interprétable puisque nous ne savons pas en détails s'il s'agit d'un switch ou d'une adjonction. La seule donnée certaine est que la prescription a été modifiée. Par ailleurs, quand un changement de prescription a été effectué, nous n'en connaissons pas le motif : mauvaise tolérance, inefficacité ou autre?

#### **La surveillance biologique métabolique :**

Pour rappel, les taux de surveillance sont très bas, moins de 3% des patients bénéficient d'un suivi optimal et la majorité des patients ont un bilan partiel ou réalisé hors délais. Les résultats concordent avec les études menées jusqu'ici en France et à l'étranger (94,106,107,112).

#### ➤ *Cas des hospitalisations :*

Nous pouvons discuter le fait d'avoir considéré que l'hospitalisation équivalait à un bilan complet. La surveillance semble effectivement plus facile à réaliser en milieu hospitalier compte tenu de la disponibilité sur place du matériel et du personnel qualifié. Cependant, considérer l'hospitalisation comme équivalant à un bilan complet peut conduire à une surestimation des bilans réalisés.

Les études menées sur la surveillance du syndrome métabolique en milieu hospitalier sont peu nombreuses. L'une d'entre elles, a été réalisée en France, lors d'un travail de thèse et se basait sur les recommandations américaines. Sur 116 patients, il manquait le recueil de 70% des triglycérides et HDL et 12% des glycémies (réalisées quasi systématiquement dans le bilan d'entrée). Ainsi, même en intra hospitalier, la surveillance biologique métabolique n'est pas toujours optimale (46). L'étude de *DelMonte* (27) réalisée en milieu hospitalier retrouve des taux de surveillance du bilan glucidique à 46,8% et 18,7% de bilan lipidique effectué lors du bilan initial.

La méta-analyse de *Mitchell et al* (103) souligne l'absence de différence de surveillance des paramètres métaboliques biologiques entre les patients hospitalisés et ceux suivis en ambulatoire.

Quoi qu'il en soit même en incluant les hospitalisations, les taux de surveillance restent très bas et bien en deçà de ce que l'on pourrait attendre.

Le taux d'hospitalisations est important notamment au moment de l'initiation du traitement (46,81% des patients), ce qui est peu surprenant à la phase aiguë de la pathologie. Elles ne peuvent donc pas être négligées au risque de sous estimer cette surveillance. Ce taux élevé d'hospitalisation nous aiguille sur une cible d'intervention pour améliorer la surveillance.

Nous n'avons cependant pas les données sur les initiations de traitement intra hospitalier.

➤ *Le bilan lipidique :*

Le bilan lipidique a été peu réalisé. Lors de l'initiation, le taux de surveillance de ce bilan est de 13,41% en ne tenant pas compte des hospitalisations. Si on les inclue, on obtient un taux de 54,12%. Les résultats sont moindres à M3 avec un taux de surveillance de 6,64% pour les bilans réalisés en ambulatoire et 22,77% en incluant les hospitalisations. Pourtant le risque métabolique est bien présent à M3.

Ces taux sont du même ordre que ceux des études antérieures, menées chez des patients non hospitalisés, retrouvant des taux de environ 10% de bilan lipidique réalisé à l'initiation de traitement (104–107) et 10% également à M3 (104).

*DelMonte et al* (27), trouvaient des taux de bilans lipidiques à l'initiation plus élevés (29%) mais cette étude est menée en milieu hospitalier psychiatrique.

Nous n'avons pas de données sur les patients de notre cohorte bénéficiant, avant l'introduction de l'antipsychotique, d'un traitement par statine pour lesquels une surveillance accrue est recommandée (146) (à 8 semaines de l'introduction de la statine puis une fois par an si la dyslipidémie est stabilisée). Cette partie de la cohorte pourrait influencer les résultats (surestimation) mais ne les remet pas en cause au vu de leur ampleur. Les exclure ne paraît pas pertinent car le risque de sous estimation est encore plus défavorable.

➤ *La glycémie à jeun :*

La glycémie à jeun a également été peu réalisée, 23,88% des patients ont eu une glycémie à jeun à l'initiation du traitement et ce chiffre passe à 58,76% en incluant les hospitalisations. Pour le bilan à 3 mois, le taux des remboursements ambulatoires était de 12,67% et de 27,14% en incluant les hospitalisations.

Les chiffres que nous avons trouvés sont relativement proches des données de la littérature :

Dans leur étude, *Haupt et al*, ont trouvé un taux de surveillance de la glycémie à jeun au bilan initial de 22%. *Morrato et al* dans leurs différentes études de 2008, 2009 et 2010 (105–107) retrouvaient la réalisation de la glycémie à jeun dans respectivement 19%, 23% et 28% des cas lors du bilan initial. L'étude de *DelMonte* (27) allait jusqu'à des taux d'environ 45%, mais rappelons que l'étude est réalisée sur une population de patients hospitalisés en psychiatrie.

*Mackin* (109) atteignait des taux de surveillance glycémique plus élevés que les nôtres avec 27% des patients qui bénéficiaient d'un bilan lipidique et glycémique et 13% d'un bilan glycémique uniquement.

A M3, *Haupt et al* (104) retrouvaient un taux plus élevé que celui de notre étude : 18%.

La méta-analyse de *Mitchell et al* (103) relevait des résultats bien plus élevés que ceux de notre étude pour la surveillance de la glycémie puisque ceux-ci atteignaient 44,3% mais nous n'avons pas de données sur le moment où cette surveillance avait lieu. Il faut lire ces résultats en considérant qu'il y a eu chez ces patients au moins une glycémie à jeun à un moment du suivi. Nous nous rapprochons alors du taux de notre étude de 38,19% des bénéficiaires qui ont eu au moins un bilan à un moment du suivi.

Un élément est observé constamment : les bilans glycémiques étaient plus réalisés que les bilans lipidiques. Ceci correspond aux données de la littérature. Pour tenter d'expliquer cette observation, nous avons formulé quelques hypothèses :

- Concernant la glycémie à jeun :
  - Les résultats de la glycémie à jeun sont faciles à interpréter alors que pour le bilan lipidique, les résultats sont à interpréter en fonction du nombre de facteurs de risque cardio-vasculaires. Souvent, la glycémie à jeun fait partie du bilan de routine prescrit par le médecin généraliste.
  - La glycémie à jeun est facilement réalisée pour bilan étiologique d'une asthénie.
  - L'expression clinique du diabète est plus visible que celle du cholestérol.
  - Le diabète peut avoir des conséquences aiguës graves que craignent les médecins : coma, acidocétose diabétique (94).

- Concernant le bilan lipidique : souvent moins souvent réalisé.
  - L'efficacité des statines est discutée par certaines sociétés savantes.
  - Le bilan lipidique ne fait pas toujours parti du bilan de routine.
  - Bilan lipidique non prescrit chez les sujets de plus de 80 ans car les recommandations HAS ne préconisent pas la prescription de statine en prévention primaire chez ces sujets. Ils constituent une part relativement importante de notre population (146).
  - *Verdoux* met en lien cet écart, entre bilan glycémique et lipidique, avec une surveillance moindre du bilan lipidique dans la population générale (94).

Enfin, pour avoir un référentiel, il peut être intéressant de rapporter ces taux au dépistage réalisé dans la population générale. D'après *Verdoux et al* (94), les personnes sous AP2G auraient 4 fois plus de chance d'avoir un bilan biologique que les personnes sans antipsychotiques. Les données de l'Assurance Maladie sur le dépistage opportuniste du diabète (147), montrent que 48,6% des patients ayant bénéficié de soins médicaux en 2000 ou 2001 avaient un remboursement de glycémie à jeun. Cette fréquence importante nous amène d'autant plus à nous questionner sur les résultats de notre étude.

➤ *Les bilans successifs :*

Le taux de bilan réalisé de façon correcte aux 3 temps de surveillance : M0, M3, M12 est de 2,89%. Ce taux correspond aux données retrouvées dans la littérature. En effet, *Verdoux et al* (94), retrouvait un taux proche, avec moins de 3% des bénéficiaires parfaitement suivi. Pour point de comparaison, la surveillance biologique d'autres molécules comme le lithium atteindrait des taux d'adéquation totale aux recommandations de 30% (148).

➤ *Les périodes des bilans :*

Le bilan le plus réalisé est celui de M0, ce qui semble logique puisqu'au moment de la prescription le clinicien est plus à même de penser au bilan pré-thérapeutique. Le second bilan le plus réalisé est celui de M12 et non M3. Ce résultat n'était pas forcément attendu mais peut rentrer dans une logique de prescription de médecine générale avec la réalisation d'un bilan sanguin annuel de contrôle. Pourtant le risque métabolique est présent dès les premières semaines de traitement et les effets secondaires métaboliques apparaissent principalement dans les trois premiers mois (14). Pour ne perdre aucune donnée, les périodes ont été élargies au maximum. Malgré cette recherche étendue, les conclusions demeurent bien en dessous de ce qui est recommandé. Les bilans étaient plus souvent complets à M12 certainement du fait qu'ils ne comprennent qu'une

glycémie à jeun. Aussi, il est probable qu'au bout d'un an de traitement, certains signes cliniques comme la prise de poids influent sur la recherche d'un diabète.

De nombreux prélèvements sont également réalisés en dehors des périodes recommandées, d'où l'importance de les prendre en compte. Parfois, les taux de surveillance hors délais recommandés semblent même plus importants, probablement du fait d'une durée plus importante et d'une superposition de ces périodes. Ceci nous amène à questionner prudemment les recommandations et le choix des périodes de surveillance qui semble parfois en inadéquation avec la pratique clinique.

Il est aussi probable que le médecin ne voit pas le patient juste au moment où le bilan doit être fait.

Enfin le patient peut avoir la prescription dans les délais recommandés mais tarder à la réaliser.

➤ *Cas particulier :*

Un cas particulier à prendre en considération est celui du patient diabétique sous antipsychotique. En effet, cette catégorie de l'échantillon peut conduire à sous estimer la surveillance.

Cependant, les recommandations ANSM ne traitent pas du cas particulier du patient diabétique pour lequel on instaure un traitement antipsychotique. L'HbA1c n'est pas un examen recommandé par l'ANSM pour la surveillance du syndrome métabolique sous antipsychotiques contrairement à la plupart des recommandations mondiales.

Les recommandations de surveillance du diabète préconisent, elles, un dosage de l'HbA1c tous les 3 mois et non d'une glycémie à jeun. D'autant que les patients peuvent réaliser des glycémies capillaires pour adapter leur traitement. L'HbA1c permet d'avoir un regard sur la glycémie des 3 derniers mois et le prélèvement d'une glycémie à jeun ne paraît pas pertinent (149).

Ainsi, le patient diabétique pour lequel on instaure un traitement antipsychotique peut avoir bénéficié d'une surveillance adaptée de son diabète avec un dosage de l'HbA1c sans glycémie à jeun. Le praticien ne prescrit alors pas de glycémie à jeun dans son bilan pré thérapeutique ni lors du suivi biologique du syndrome métabolique, estimant son intérêt limité puisqu'il a déjà une mesure de l'HbA1c. De ce fait, le taux de surveillance peut avoir été sous estimé.

Un article (150) a d'ailleurs montré que la sensibilité de l'HbA1c était meilleure pour détecter les anomalies glycémiques chez les patients traités par antipsychotiques. Il semble alors pertinent de les prendre en considération.

Dans notre étude, les HbA1c représentent 6965 remboursements pour 2997 bénéficiaires soient en moyenne 2,32 prélèvements par personne sur 30 mois, alors qu'un patient diabétique doit bénéficier d'une HbA1c tous les 3 mois soit, pour une surveillance conforme aux recommandations, 10 dosages sur 30 mois. Elle semble alors être insuffisante.

15,46% de notre population a bénéficié d'au moins un dosage d'HbA1c. Le dosage de l'hémoglobine glyquée n'est indiqué que chez le patient diabétique. Nous pouvons donc avec

prudence extrapoler ce taux à la prévalence de patients diabétiques dans la population cible, ce qui est en accord avec les prévalences retrouvées dans la littérature. Une part non négligeable de la population de l'étude est donc concernée.

Nous voyons également que le taux de personnes bénéficiant d'un dosage d'HbA1c, dans les patients ayant un « top glycémique », augmente au fil du temps. Cela laisse supposer une majoration de la prévalence du diabète au cours de l'exposition aux antipsychotiques.

### 4.3. Forces et limites de l'étude

**Forces :** L'étude menée s'étendait sur 4 années et 6 mois dans une région (Pays de la Loire) avec la comparaison à une autre région (Bretagne) pour valider la population sélectionnée.

Les données incluses se montraient exhaustives concernant l'ensemble (tout âge confondu) de la population des Pays de la Loire recevant des antipsychotiques (n = 97 436). Tous les remboursements d'antipsychotiques ont été étudiés afin de déterminer une population exposée de façon chronique. Une des forces principales de cette étude est donc une durée d'observation longue (4 ans et demi) et une population cible importante (n = 19384). Il s'agit à notre connaissance de la première étude de cette ampleur prenant en compte l'ensemble des antipsychotiques.

De plus, la plupart des études examinent principalement la surveillance à l'initiation mais rarement à plus long terme, ou ne distinguent pas ces 2 temps de surveillance. Or, nous savons que le risque métabolique augmente avec la durée d'exposition.

L'utilisation de la base de données SNIIRAM du SNDS qui rassemble l'ensemble des régimes obligatoires de l'Assurance Maladie, a permis de recueillir de manière quasi exhaustive les données de remboursement des médicaments et des actes NABM de la population des Pays de la Loire. La base de données SNIIRAM est donc représentative de la population générale. C'est un élément robuste de notre méthodologie puisque nombres d'articles se basent sur des données déclaratives sources d'une fiabilité moindre. Aussi, pour assurer la validité de notre population, nous l'avons comparée à une population de taille quasi identique, celle de la Bretagne.

De plus, par mesure de précaution et pour éviter au maximum le biais de sélection, les bénéficiaires dont l'identification pouvait être source d'erreurs ont été exclus.

Enfin, la description réalisée en distinguant les caractéristiques de la population, l'analyse qualitative et quantitative des molécules prescrites permet d'avoir un regard sur les habitudes de prescription dans notre région.

**Limites :** certains biais peuvent exister puisque nous ne visualisons dans cette étude que les remboursements et non les prescriptions. Ainsi, certains praticiens peuvent prescrire de façon adaptée la surveillance biologique du syndrome métabolique sans que le patient n'effectue le bilan

sanguin. Ceci est bien sûr à prendre en compte, d'autant plus si l'on considère les caractéristiques cliniques de la population étudiée (cf. partie 4.3.2).

Aussi, les autres paramètres inscrits dans les recommandations ANSM (poids, indice de masse corporelle, périmètre ombilical) peuvent avoir été surveillés de manière appropriée mais nous ne disposons pas d'informations sur ces paramètres métaboliques.

D'autre part, les résultats peuvent être surestimés par le fait d'avoir considéré qu'une hospitalisation équivaut à une surveillance bien menée.

Malgré ces limites et même en analysant les périodes intermédiaires, en recherchant le taux d'HbA1c, en prenant en compte les bilans partiels, en incluant les hospitalisations et en sélectionnant la population la plus exposée au risque métabolique, les taux de surveillance biologique du syndrome métabolique restent clairement en deçà de ce que nous pourrions attendre au regard des recommandations de bonne pratique de l'ANSM. Ainsi, devant l'ampleur des données, les limites méthodologiques ne remettent pas en cause ce constat. Ces résultats sont en accord avec ceux d'études précédentes menées à l'étranger et en France.

## 5. Plan d'action

Comme nous l'avons vu dans notre première partie, plusieurs pistes d'amélioration ont déjà été évoquées dans des travaux précédents pour améliorer le suivi biologique métabolique des patients sous antipsychotiques : carnet de suivi, fiche de surveillance, rappel des recommandations, alertes informatiques...

Ce suivi constitue un réel enjeu tant sur le plan économique qu'en terme de qualité de vie pour nos patients mais surtout d'observance et de mortalité. Avoir constaté la très nette sous évaluation de cet effet indésirable nous conduit, de fait, à vouloir développer une action pour améliorer ces paramètres.

De ce travail, d'autres axes d'amélioration peuvent être proposés comme la communication des résultats de cette étude à travers la rédaction d'un article scientifique.

La manière la plus pertinente de mener d'autres interventions reste à déterminer. Il ressort de nos recherches, que les actions multiples sont les plus efficaces.

Des échanges confraternels pourraient ainsi être proposés pour lesquels plusieurs supports peuvent être envisagés : courriers, mails. De multiples autres axes peuvent être envisagés : rencontrer les centres hospitaliers spécialisés de la région, adjoindre sur l'ordonnance un rappel de la surveillance dès qu'un antipsychotique est prescrit, travailler en collaboration avec le pharmacien et les médecins généralistes, sensibiliser les patients et enfin insister sur la formation universitaire des futurs praticiens de santé.

---

## Conclusion

---

Cette étude portant sur l'évaluation de la surveillance biologique du syndrome métabolique sous antipsychotiques dans la région des Pays de la Loire, nous amène à conclure à une très nette sous évaluation des conséquences métaboliques de ces traitements. Le décalage entre les recommandations et ce qui est fait en pratique clinique est manifeste. Ce résultat apparaît d'autant plus préoccupant à la lumière de la méthodologie de notre étude avec la prise en compte des sujets les plus exposés, des bilans réalisés partiellement, du dosage de l'HbA1c et de l'observation des périodes intermédiaires. Malgré ces considérations, nos résultats montrent que la surveillance n'est conduite de façon optimale que dans 2,89% des cas, mais le plus critique reste que plus de 40% des patients n'ont aucun bilan dans les délais recommandés et que 15% des personnes sous antipsychotiques n'ont aucun suivi biologique. Nos conclusions sont en accord avec les données de la littérature mais les études antérieures prenaient rarement en compte l'ensemble des antipsychotiques et de leurs formes galéniques. Aussi, à notre connaissance, en France aucune d'entre elles n'était réalisée sur une population et une durée d'observation de cette ampleur.

Dans un mouvement où la prescription d'antipsychotique est en constante augmentation et non réservée aux spécialistes, ce constat nous conduit à nous questionner sur nos pratiques et sur la considération aujourd'hui faite du risque métabolique sous antipsychotique. En effet, la population à qui s'adresse ces prescriptions présente une certaine vulnérabilité sur le plan cardio-vasculaire et le recours, souvent indispensable, aux traitements antipsychotiques majore ce risque. La plus grande prudence doit donc être de mise d'autant que comme nous l'avons vu les molécules les plus pourvoyeuses de troubles métaboliques représentent une part importante des prescriptions qui parfois se font hors AMM ou hors recommandations.

La plus grande maniabilité des nouvelles molécules ne doit pas faire oublier leurs répercussions métaboliques et leur retentissement sur la qualité de vie des patients, qui constitue une des premières causes d'inobservance. L'interruption de traitement s'accompagne bien souvent d'une décompensation de la pathologie psychiatrique et conduit fréquemment à une hospitalisation avec le vécu négatif qui peut y être associé.

Les hypothèses des raisons de cette mauvaise surveillance sont nombreuses et peuvent être liées à plusieurs facteurs et protagonistes. Quoi qu'il en soit, de tels résultats doivent conduire à une amélioration des pratiques à travers des actions concrètes d'autant que les examens nécessaires sont accessibles, peu coûteux et facilement réalisables. La difficulté rencontrée pour modifier l'inadéquation des pratiques actuelles nous incite à délivrer un message robuste sur les risques de prescription de ces molécules et ce, dès la formation initiale des médecins.

---

## Bibliographie

---

1. Beysens M, Deslandes B. Quel suivi cardiométabolique des patients traités par antipsychotiques ? : enquête auprès des généralistes et des psychiatres du Poitou-Charentes. France; 2012.
2. Khalil RB. Syndrome métabolique chez les patients atteints de schizophrénie indépendamment de la prise d'antipsychotiques atypiques. /data/revues/07554982/v41i5/S0755498211005598/ [Internet]. 2 mai 2012 [cité 2 avr 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/710750>
3. AFSSAPS. Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques - Mise au point [Internet]. 2010. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf)
4. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. Datatraitps37-68272 [Internet]. 18 oct 2014 [cité 16 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/931807>
5. Stalh S, Muntner N, Lemoine P. Psychopharmacologie essentielle bases neuroscientifiques et applications cliniques. Médecine sciences publications; 2010.
6. Collège de la Haute Autorité de Santé. Guide ALD 23 « schizophrénies ». Haute Autorité de Santé; 2007.
7. Carlsson A, Lindqvist M. EFFECT OF CHLORPROMAZINE OR HALOPERIDOL ON FORMATION OF 3METHOXYTYRAMINE AND NORMETANEPHRINE IN MOUSE BRAIN. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1963;20:140-4.
8. Franck N, Fromager F, Thibault F. Prescrire les antipsychotiques - Elsevier Masson - , revues et traités EMC pour toutes spécialités médicales et paramédicales [Internet]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/prescrire-les-antipsychotiques-9782294746338.html>
9. Gray J, H. Joseph M, Hemsley D, A.M.J. Y, Clea Warburton E, Boulenguez P, et al. The role of mesolimbic dopaminergic and retrohippocampal afferents to the nucleus accumbens in latent inhibition: implications for schizophrenia. Vol. 71. 1995. 19 p.
10. Pasquier C, Vanelle J-M, Bulteau S. Usage des antipsychotiques en psychiatrie de liaison au CHU de Nantes: étude rétrospective monocentrique pharmacoépidémiologique portant sur l'année 2012 au CHU de Nantes. Lieu de publication inconnu, France; 2016.
11. Glavina T, Mrass D, Dodig T, Glavina G, Pranić S, Uglešić B. Blood lactate levels in patients receiving first- or second- generation antipsychotics. Croat Med J. févr 2011;52(1):41-7.
12. Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ, Okasha A, Singh B, et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res. mars 2008;100(1-3):20-38.
13. Patel JK, Buckley PF, Woolson S, Hamer RM, McEvoy JP, Perkins DO, et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. Schizophr Res. juin 2009;111(1-3):9-16.

14. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 22 sept 2005;353(12):1209-23.
15. Fève B. Effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires des anti-psychotiques. 2012;(56):16-20.
16. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment--pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther.* janv 2010;125(1):169-79.
17. Bai Y-M, Chen J-Y, Chen T-T, Lin C-Y, Chou P, Su T-P, et al. Weight gain with clozapine: 8-year cohort naturalistic study among hospitalized Chinese schizophrenia patients. *Schizophr Res.* mars 2009;108(1-3):122-6.
18. Scheen AJ, van Winkel R, De Hert MA. Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 déc 2008;2(6):593-9.
19. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med.* févr 2011;17(2):97-107.
20. Special Section on Implications of CATIE: Who Are the New Users of Antipsychotic Medications? | Psychiatric Services [Internet]. [cité 18 mai 2018]. Disponible sur: <https://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ps.2008.59.5.507>
21. Auger F. Caractérisation des perturbations métaboliques induites par les antipsychotiques dans un modèle murin: approches par la résonance magnétique. :207.
22. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IPM, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl.* 29 mars 2008;371(9618):1085-97.
23. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry.* juin 1999;60(6):358-63.
24. Baptista T, Kin NMKNY, Beaulieu S, Baptista EA de. Obesity and Related Metabolic Abnormalities during Antipsychotic Drug Administration: Mechanisms, Management and Research Perspectives. *Pharmacopsychiatry.* nov 2002;35(6):205-19.
25. Saravane D, Fève B, Frances Y, Corruble E, Lancon C, Chanson P, et al. Élaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. /data/revues/00137006/v35i4/S0013700609000992/ [Internet]. 16 sept 2009 [cité 19 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/225885>
26. Vaille C, Védie C, Azorin J-M. Mort subite, antipsychotiques et schizophrénie. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* mai 2011;169(4):269.
27. DelMonte MT, Bostwick JR, Bess JD, Dalack GW. Evaluation of a computer-based intervention to enhance metabolic monitoring in psychiatry inpatients treated with second-generation antipsychotics. *J Clin Pharm Ther.* déc 2012;37(6):668-73.
28. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Cheng AYY. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. *Can J Diabetes.* avr 2013;37 Suppl 1:S1-3.

29. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* mars 2013;39(2):306-18.
30. BIOTTEAU M, RECEVEUR DOUCET C, SUZANNE I, GAILLARD P, CAMUS V. Troubles métaboliques induits par les neuroleptiques atypiques : revue de littérature. *Ann MEDICO Psychol.* 2008;n°2 ,vol 166:93-101.
31. Moser A, Cabelguenne D. Suivi paraclinique des patients sous neuroleptiques à la maison d'arrêt de Lyon-Corbas: bilan et propositions d'optimisation. Lyon, France; 2014.
32. Lecluse A. Syndrome métabolique sous antipsychotiques atypiques : à propos de cas chez des patients schizophrènes [Internet]. [cité 19 mai 2018]. Disponible sur: <http://petille.univ-poitiers.fr/notice/view/37922>
33. Legrand G, Tauveron I, Tourtauchaux R, Vaille-Perret E, Jalenques I. Diabète chez le patient souffrant de schizophrénie et vieillissement. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* août 2009;167(6):471.
34. DE Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, VAN Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* févr 2009;8(1):15-22.
35. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res.* sept 2006;86(1-3):15-22.
36. LEFEBVRE N, CHEREAU I, SCHMITT A, LLORCA PM. Comorbidités somatiques chez les patients souffrant de schizophrénie traitée. Recommandations actuelles. *Ann MEDICO Psychol.* 2006;n°2 ,vol 164:159-64.
37. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 2005;19 Suppl 1:1-93.
38. Fraguas D, Merchán-Naranjo J, Laita P, Parellada M, Moreno D, Ruiz-Sancho A, et al. Metabolic and hormonal side effects in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* juill 2008;69(7):1166-75.
39. Chabroux S, Haffen E, Penfornis A. Diabète et antipsychotiques de seconde génération. /data/revues/00034266/v70i4/S0003426609002066/ [Internet]. 11 sept 2009 [cité 19 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/225496>
40. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 3 janv 2009;373(9657):31-41.
41. Marc A, Gordon M. Le syndrome métabolique : Un problème croissant. [cité 19 mai 2018]; Disponible sur: [http://www.academia.edu/26962586/Le\\_syndrome\\_m%C3%A9tabolique\\_Un\\_probl%C3%A8me\\_croissant](http://www.academia.edu/26962586/Le_syndrome_m%C3%A9tabolique_Un_probl%C3%A8me_croissant)
42. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundy SM. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Lancet.* 1 janv 2005;366:1059-62.
43. Roux P-G. Étude des relations entre syndrome métabolique, maladies psychiatriques et psychotropes : revue de la littérature. 29 mars 2016;158.

44. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM, Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. mai 2003;52(5):1210-4.
45. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 25 oct 2005;112(17):2735-52.
46. Pollet C. Thèse - Syndrome métabolique chez les patients schizophrènes sous antipsychotiques : analyse de la prise en charge au Centre Hospitalier Pierre Janet du Havre. 2015.
47. Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesäniemi YA. Prevalence of the metabolic syndrome in drug-treated hypertensive patients and control subjects. *J Intern Med*. févr 1999;245(2):163-74.
48. Adams RJ, Appleton S, Wilson DH, Taylor AW, Dal Grande E, Chittleborough C, et al. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. *Diabetes Care*. nov 2005;28(11):2777-9.
49. Raoux F. Syndrome métabolique : définitions et épidémiologie. 2006;2:9.
50. Johnson WD, Kroon JJM, Greenway FL, Bouchard C, Ryan D, Katzmarzyk PT. Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2006. *Arch Pediatr Adolesc Med*. avr 2009;163(4):371-7.
51. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care*. oct 2004;27(10):2444-9.
52. Vishram JKK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, et al. Impact of Age and Gender on the Prevalence and Prognostic Importance of the Metabolic Syndrome and Its Components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. *PLOS ONE*. 22 sept 2014;9(9):e107294.
53. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, Vol S, et al. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab*. nov 2003;29(5):526-32.
54. Jullien D. Physiopathologie du syndrome métabolique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 févr 2008;135:243-8.
55. Vykoukal D, Davies MG. **vascular biology of metabolic syndrome**. *J Vasc Surg*. 1 sept 2011;54(3):819-31.
56. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162.
57. Eschwège E. Le syndrome métabolique : quelle(s) définition(s) pour quel(s) objectif(s) ? Datarevues0003426600662-C21S32 [Internet]. 16 févr 2008 [cité 20 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/76372>
58. Girman CJ, Dekker JM, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CDA, Bouter LM, et al. An Exploratory Analysis of Criteria for the Metabolic Syndrome and Its Prediction of Long-term Cardiovascular Outcomes. *Am J Epidemiol*. 1 sept 2005;162(5):438-47.

59. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. nov 2004;27(11):2676-81.
60. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the « metabolic syndrome » and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes*. oct 2002;51(10):3120-7.
61. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M, American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. sept 2005;28(9):2289-304.
62. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 1 déc 2005;80(1):19-32.
63. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, Isohanni MK, Järvelin M-R, Laurén LH, et al. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry*. mai 2005;66(5):559-63.
64. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. nov 2004;49(11):753-60.
65. Godin O, Leboyer M, Gaman A, Aouizerate B, Berna F, Brunel L, et al. Metabolic syndrome, abdominal obesity and hyperuricemia in schizophrenia: Results from the FACE-SZ cohort. *Schizophr Res*. oct 2015;168(1-2):388-94.
66. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH*. 27 juin 2006;2:14.
67. Gardner-Sood P, Lally J, Smith S, Atakan Z, Ismail K, Greenwood KE, et al. Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in people with established psychotic illnesses: baseline data from the IMPaCT randomized controlled trial. *Psychol Med*. 2015;45(12):2619-29.
68. Fleischhacker WW, Siu CO, Bodén R, Pappadopulos E, Karayal ON, Kahn RS, et al. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. juin 2013;16(5):987-95.
69. Phutane VH, Tek C, Chwastiak L, Ratliff JC, Ozyuksel B, Woods SW, et al. Cardiovascular risk in a first-episode psychosis sample: a « critical period » for prevention? *Schizophr Res*. avr 2011;127(1-3):257-61.
70. Gignoux-Froment F, Montleau F de, Saravane D, Verret C. Évaluation de la prescription d'antipsychotiques en médecine générale : conséquences métaboliques. /data/revues/00137006/v38i6/S0013700611002314/ [Internet]. 28 nov 2012 [cité 22 août 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/771666>
71. Rouillon F, Ganse EV, Vekhoff P, Arnaud R, Depret-Bixio L, Dillenschneider A. Niveau de vigilance des psychiatres pour les facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients schizophrènes. /data/revues/00137006/v41i1/S001370061400284X/ [Internet]. 19 févr 2015 [cité 22 août 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/957136>

72. Dixon L, Postrado L, Delahanty J, Fischer PJ, Lehman A. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. *J Nerv Ment Dis.* août 1999;187(8):496-502.
73. Hennekens CH. Clinical and research challenges in risk factors for cardiovascular diseases. *Eur Heart J.* déc 2000;21(23):1917-21.
74. Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* févr 2003;160(2):284-9.
75. Cohn TA, Remington G, Zipursky RB, Azad A, Connolly P, Wolever TMS. Insulin resistance and adiponectin levels in drug-free patients with schizophrenia: A preliminary report. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* mai 2006;51(6):382-6.
76. Ryan MCM, Sharifi N, Condren R, Thakore JH. Evidence of basal pituitary-adrenal overactivity in first episode, drug naïve patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* sept 2004;29(8):1065-70.
77. Dickerson FB, Brown CH, Kreyenbuhl JA, Fang L, Goldberg RW, Wohlheiter K, et al. Obesity among individuals with serious mental illness. *Acta Psychiatr Scand.* avr 2006;113(4):306-13.
78. Thakore JH. Physical health of patients with schizophrenia. *Psychiatry.* 1 nov 2005;4(11):58-60.
79. Bushe C, Holt R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl.* avr 2004;47:S67-71.
80. Basile VS, Masellis M, McIntyre RS, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 23:45-66.
81. Pérez-Iglesias R, Martínez-García O, Pardo-García G, Amado JA, García-Unzueta MT, Tabares-Seisdedos R, et al. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. *Int J Neuropsychopharmacol.* janv 2014;17(1):41-51.
82. Bonnot O, Holzer L. Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* janv 2012;60(1):12-9.
83. Bonnot O, Inaoui R, Linares CL, Cohen D. Principes de surveillance des effets métaboliques, de l'hyperprolactinémie et du rythme cardiaque pour les antipsychotiques atypiques chez l'enfant et l'adolescent. *Datarevues02229617v58i6-7S0222961709002062* [Internet]. 8 sept 2010 [cité 16 juin 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/265064>
84. Naguy A, El-Sori D. Metformin for Antipsychotic-Related Metabolic Syndrome in Children: Fact or Fiction? *Chin Med J (Engl).* 20 juin 2018;131(12):1490-1.
85. Bieri A, Hohl-Radke F, Mullis PE, Preuss U. Effets indésirables métaboliques chez les enfants, adolescents et adultes sous traitement antipsychotique. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 20 févr 2013 [cité 5 août 2018];13(08). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2013.01424>
86. Albert SG, Grossberg GT, Thaipisuttikul PJ, Scouby J, Green E. Atypical antipsychotics and the risk of diabetes in an elderly population in long-term care: a retrospective nursing home chart review study. *J Am Med Dir Assoc.* févr 2009;10(2):115-9.

87. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* nov 2007;116(5):317-33.
88. Modabbernia A, Heidari P, Soleimani R, Sobhani A, Roshan ZA, Taslimi S, et al. Melatonin for prevention of metabolic side-effects of olanzapine in patients with first-episode schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res.* juin 2014;53:133-40.
89. Romo-Nava F, Alvarez-Icaza González D, Fresán-Orellana A, Saracco Alvarez R, Becerra-Palars C, Moreno J, et al. Melatonin attenuates antipsychotic metabolic effects: an eight-week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial. *Bipolar Disord.* juin 2014;16(4):410-21.
90. Narula PK, Rehan HS, Unni KES, Gupta N. Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res.* mai 2010;118(1-3):218-23.
91. Generali JA, Cada DJ. Metformin: Prevention and Treatment of Antipsychotic-Induced Weight Gain. *Hosp Pharm.* oct 2013;48(9):734-77.
92. Wang M, Tong J, Zhu G, Liang G, Yan H, Wang X. Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res.* juin 2012;138(1):54-7.
93. Smogur M. Antipsychotiques et prise de poids. 2009;36:4.
94. Verdoux H, Gaudron Y, Auleley G-R, Deligne J, Blum-Boisgard C, Thiébaud A, et al. Surveillance métabolique biologique après initiation d'un traitement antipsychotique chez des personnes traitées par lithium ou anticonvulsivants. *L'Encéphale.* 1 mai 2013;39:S22-8.
95. Inovagora. Recommandation de bonne pratique en psychiatrie : Comment améliorer la prise en charge somatique des patients ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique - Pour en savoir plus - Actualités - Psycom [Internet]. [cité 20 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.psycom.org/Actualites/Pour-en-savoir-plus/Recommandation-de-bonne-pratique-en-psychiatrie-Comment-ameliorer-la-prise-en-charge-somatique-des-patients-ayant-une-pathologie-psychiatrique-severe-et-chronique>
96. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Davis JM, Kane JM, et al. The Mount Sinai conference on the pharmacotherapy of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2002;28(1):5-16.
97. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* mai 2016;50(5):410-72.
98. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014 [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 [cité 20 mai 2018]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248060/>
99. De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, Mercken V, Peuskens J, Sweers K, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* août 2011;199(2):99-105.
100. Abel-Coindoz C. Suivi de patients sous médicaments neuroleptiques à la maison d'arrêt Lyon-Corbas: impact de la concertation médicopharmaceutique de 2011 à 2015 [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2017.

101. Lemaire N. Suivi du risque métabolique lié aux antipsychotiques atypiques en médecine générale : étude sur 86 médecins généralistes dans le département de la Somme. 29 juin 2015;68.
102. Hamon C. Partenariat entre médecins généralistes et psychiatres dans le cadre du suivi du syndrome métabolique chez les patients traités par neuroleptiques atypiques : rupture ou continuité ? 2013.
103. Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D, Correll CU, De Hert M. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol Med.* janv 2012;42(1):125-47.
104. Haupt DW, Rosenblatt LC, Kim E, Baker RA, Whitehead R, Newcomer JW. Prevalence and predictors of lipid and glucose monitoring in commercially insured patients treated with second-generation antipsychotic agents. *Am J Psychiatry.* mars 2009;166(3):345-53.
105. Morrato EH, Newcomer JW, Allen RR, Valuck RJ. Prevalence of baseline serum glucose and lipid testing in users of second-generation antipsychotic drugs: a retrospective, population-based study of Medicaid claims data. *J Clin Psychiatry.* févr 2008;69(2):316-22.
106. Morrato EH, Druss B, Hartung DM, Valuck RJ, Allen R, Campagna E, et al. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry.* janv 2010;67(1):17-24.
107. Morrato EH, Newcomer JW, Kamat S, Baser O, Harnett J, Cuffel B. Metabolic screening after the American Diabetes Association's consensus statement on antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Care.* juin 2009;32(6):1037-42.
108. Morrato EH, Campagna EJ, Brewer SE, Dickinson LM, Thomas DSK, Miller BF, et al. Metabolic Testing for Adults in a State Medicaid Program Receiving Antipsychotics: Remaining Barriers to Achieving Population Health Prevention Goals. *JAMA Psychiatry.* 1 juill 2016;73(7):721-30.
109. Mackin P, Bishop DR, Watkinson HMO. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. *BMC Psychiatry.* 25 juin 2007;7:28.
110. Moeller KE, Rigler SK, Mayorga A, Nazir N, Shireman TI. Quality of monitoring for metabolic effects associated with second generation antipsychotics in patients with schizophrenia on public insurance. *Schizophr Res.* mars 2011;126(1-3):117-23.
111. Lee J, Dalack GW, Casher MI, Eappen SA, Bostwick JR. Persistence of metabolic monitoring for psychiatry inpatients treated with second-generation antipsychotics utilizing a computer-based intervention. *J Clin Pharm Ther.* avr 2016;41(2):209-13.
112. Cotes RO, de Nesnera A, Kelly M, Orsini K, Xie H, McHugo G, et al. Antipsychotic Cardiometabolic Side Effect Monitoring in a State Community Mental Health System. *Community Ment Health J.* août 2015;51(6):685-94.
113. Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The Atypical Antipsychotic Therapy and Metabolic Issues National Survey: practice patterns and knowledge of psychiatrists. *J Clin Psychopharmacol.* oct 2004;24(5 Suppl 1):S1-6.
114. Sugawara N, Sagae T, Yasui-Furukori N, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, et al. Effects of nutritional education on weight change and metabolic abnormalities among patients with schizophrenia in Japan: A randomized controlled trial. *J Psychiatr Res.* févr 2018;97:77-83.

115. Holt RIG, Pendlebury J, Wildgust HJ, Bushe CJ. Intentional weight loss in overweight and obese patients with severe mental illness: 8-year experience of a behavioral treatment program. *J Clin Psychiatry*. juin 2010;71(6):800-5.
116. HARDY-BAYLE MC, Collège National pour la Qualité des Soins en Psychiatrie. (C.N.Q.S.P.). Pacé. FRA. Recommandation de bonne pratique sur le thème de la coopération psychiatres - médecins généralistes : Améliorer les échanges d'informations. Quelles sont les informations utiles au MG que le psychiatre doit lui transmettre après un premier adressage d'un patient adulte présentant un trouble mental avéré ou une souffrance psychique (lorsque les professionnels ne travaillent pas dans un dispositif dédié à la coopération médecin généraliste - psychiatre ?). Pacé: CNQSP; 2011 mai p. 53p.
117. Haute Autorité de Santé - Améliorer la coordination entre le médecin généraliste et les différents acteurs de soins dans la prise en charge des troubles mentaux - Note de cadrage [Internet]. [cité 23 mai 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2032142/fr/ameliorer-la-coordination-entre-le-medecin-generaliste-et-les-differents-acteurs-de-soins-dans-la-prise-en-charge-des-troubles-mentaux-note-de-cadrage](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2032142/fr/ameliorer-la-coordination-entre-le-medecin-generaliste-et-les-differents-acteurs-de-soins-dans-la-prise-en-charge-des-troubles-mentaux-note-de-cadrage)
118. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Article 58 - Consultation occasionnelle d'un autre médecin [Internet]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/article/article-58-consultation-en-l-absence-du-medecin-habituel-282>
119. Kovess-Masfety V, Alonso J, Brugha TS, Angermeyer MC, Haro JM, Sevilla-Dedieu C, et al. Differences in lifetime use of services for mental health problems in six European countries. *Psychiatr Serv Wash DC*. févr 2007;58(2):213-20.
120. Lépine J-P, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, et al. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). *L'Encéphale*. 1 avr 2005;31(2):182-94.
121. Younes N, Gasquet I, Gaudebout P, Chaillet M-P, Kovess V, Falissard B, et al. General Practitioners' opinions on their practice in mental health and their collaboration with mental health professionals. *BMC Fam Pract*. 2 mai 2005;6(1):18.
122. Norton J, Roquefeuil G de, David M, Boulenger J-P, Ritchie K, Mann A. Prévalence des troubles psychiatriques en médecine générale selon le patient health questionnaire : adéquation avec la détection par le médecin et le traitement prescrit. [/data/revues/00137006/v35i6/S0013700608002674/](http://data.revues.org/00137006/v35i6/S0013700608002674/) [Internet]. 8 déc 2009 [cité 20 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/236547>
123. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndeti DM, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. juin 2011;10(2):138-51.
124. Craddock-O'Leary J, Young AS, Yano EM, Wang M, Lee ML. Use of general medical services by VA patients with psychiatric disorders. *Psychiatr Serv Wash DC*. juill 2002;53(7):874-8.
125. Lawrence DM, Holman CDJ, Jablensky AV, Hobbs MST. Death rate from ischaemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980-1998. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. janv 2003;182:31-6.
126. Robson D, Gray R. Serious mental illness and physical health problems: a discussion paper. *Int J Nurs Stud*. mars 2007;44(3):457-66.

127. Lambert M, Conus P, Eide P, Mass R, Karow A, Moritz S, et al. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* nov 2004;19(7):415-22.
128. Ronsley R, Rayter M, Smith D, Davidson J, Panagiotopoulos C. Metabolic monitoring training program implementation in the community setting was associated with improved monitoring in second-generation antipsychotic-treated children. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* mai 2012;57(5):292-9.
129. Chee G-L, Wynaden D, Heslop K. Improving metabolic monitoring rate for young people aged 35 and younger taking antipsychotic medications to treat a psychosis: A literature review. *Arch Psychiatr Nurs.* 2017;31(6):624-33.
130. Carton L. Prescription hors AMM des antipsychotiques chez l'enfant, l'adulte et la personne âgée : état des lieux des pratiques à travers une revue systématique de la littérature [Internet]. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: [http://ori-indexation.univ-lille2.fr/ori-oai-repository/?index=5&verb=GetRecord&metadataPrefix=oai\\_dc&identifiant=oai:UDSL2-repositoryOAI:UDSL2-workflow-5573](http://ori-indexation.univ-lille2.fr/ori-oai-repository/?index=5&verb=GetRecord&metadataPrefix=oai_dc&identifiant=oai:UDSL2-repositoryOAI:UDSL2-workflow-5573)
131. Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J. Prescrire les psychotropes. Elsevier Masson. Paris; 2010.
132. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* avr 2015;72(4):334-41.
133. Hayes RD, Chang C-K, Fernandes A, Begum A, To D, Broadbent M, et al. Associations between symptoms and all-cause mortality in individuals with serious mental illness. *J Psychosom Res.* févr 2012;72(2):114-9.
134. Population par région et département [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 2 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/structure-population/regions-departements/>
135. Gasquet I, Nègre-Pagès L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V, et al. [Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study]. *L'Encephale.* avr 2005;31(2):195-206.
136. Lecadet JVB, Vallier N, Fender P, Allemand H, le groupe Médipath. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine.I. Données nationales, 2000. juin 2003;34(2).
137. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France), Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique (France), Collège universitaire national des enseignants en addictologie (France). Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie. 2016.
138. Institut national de la santé et de la recherche médicale (France). Troubles des conduites: chez l'enfant et l'adolescent. Paris: INSERM; 2006.
139. L'état de santé de la population en France / Populations et santé / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 19 mai 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Populations-et-sante/L-etat-de-sante-de-la-population-en-France>

140. Duport N. // LONG-TERM AFFECTION STATUS, HOSPITALIZED PATIENTS AND MORTALITY RATES RELATED TO ALZHEIMER'S DISEASE AND DEMENTIA IN METROPOLITAN FRANCE, 2007 AND 2010. :8.
141. Strubel D, Belazzouz B, Richard H. Morbidité cardiovasculaire et mortalité sous traitement antipsychotique chez le sujet âgé. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 1 oct 2014;14(83):270-4.
142. Ijaz S, Bolea B, Davies S, Savović J, Richards A, Sullivan S, et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews. *BMC Psychiatry*. 3 sept 2018;18(1):275.
143. Menard M-L, Askenazy F, Auby P, Bonnot O, Cohen D. Améliorer la surveillance de la tolérance pédiatrique des antipsychotiques en France. </data/revues/0929693X/v22i1/S0929693X14004837/> [Internet]. 23 déc 2014 [cité 12 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/947910>
144. Curtis J, Newall HD, Samaras K. The heart of the matter: cardiometabolic care in youth with psychosis. *Early Interv Psychiatry*. août 2012;6(3):347-53.
145. HAS. Alerte et Maitrise de la iatrogénie des neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer – Octobre 2010 ; Recommandation de bonne pratique « Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs ». 2009.
146. Haute Autorité de Santé - Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge [Internet]. [cité 4 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2039802/fr/principales-dyslipidemies-strategies-de-prise-en-charge](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2039802/fr/principales-dyslipidemies-strategies-de-prise-en-charge)
147. HIRTZLIN I, FAGOT-CAMPAGNA A, GALLO IG-L, VALLIER N, POUTIGNAT N, WEILL A, et al. Dépistage du diabète : les données de l'Échantillon Permanent des Assurés Sociaux, 2000-2001. </data/revues/03987620/00520002/119/> [Internet]. 2 mars 2008 [cité 14 août 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/107126>
148. Bulteau S, Vigneau C, Bronnec M, Etcheverrigaray F, Maulaz B, Guitteny M, et al. Modalités de surveillance des sels de lithium en psychiatrie : des guidelines à la pratique. </data/revues/00034487/unassign/S0003448715004023/> [Internet]. 7 janv 2016 [cité 11 sept 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/1025698>
149. Haute Autorité de santé. Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l'adulte [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte)
150. Steylen PM, van der Heijden FM, Hoogendijk WJ, Verhoeven WM. Glycosylated hemoglobin as a screening test for hyperglycemia in antipsychotic-treated patients: a follow-up study. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2015;8:57-63.

---

## Annexes

---

---

### Liste des Abréviations

---

ADA : American Diabetes Association  
APA : American Psychiatric Association  
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
AP1G : Antipsychotique de 1<sup>ère</sup> Génération  
AP2G : Antipsychotique de 2<sup>nde</sup> Génération  
ATPIII : Adult Treatment Panel III  
BL : Bilan Lipidique  
EGIR : European Group for the Study of Insulin Resistance  
FFP : Fédération Française de Psychiatrie  
FID : Fédération Internationale du Diabète  
GAJ : Glycémie à Jeun  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HBA1C : Hémoglobine glyquée  
HDL : High Density Lipoprotein  
HGPO : Hyperglycémie Provoquée Orale  
HHS : Hypothalamo-hypophyso-Surrénalien  
HTA : Hypertension Artérielle  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
LDL : Low Density Lipoprotein  
NCEP-ATPIII : National Cholesterol Education program- Adult Treatment Panel III  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PAS : Pression Artérielle Systolique  
PAD : Pression Artérielle Diastolique  
TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité  
VLDL : Very Low Density Lipoprotein

---

## Liste des tableaux et figures

---

### Tableaux

Tableau 1 : Profils métaboliques des antipsychotiques	18
Tableau 2 : Tableau récapitulatif des différentes définitions du syndrome métabolique.	21
Tableau 3 : Recommandations ANSM patients sous antipsychotique. (2)	35
Tableau 4 : Recommandations de la FFP	36
Tableau 5 : Recommandations de surveillance internationales	38
Tableau 6 : Recommandations ANSM (2)	54
Tableau 7 : Liste des antipsychotiques étudiés	56
Tableau 8 : Codes NABM	57
Tableau 9 : Distribution selon l'âge et le sexe	62
Tableau 10 : Comparaison à la répartition régionale de la population	63
Tableau 12 : Comparaison inter régionales	65
Tableau 13 : Décès au cours de la période 2013-2017	65
Tableau 14 : Délai entre la première et la dernière délivrance	67
Tableau 15 : Molécules délivrées pour la région Pays de la Loire Population générale	69
Tableau 16 : Molécules délivrées pour la région Pays de la Loire Enfants	71
Tableau 17 : Molécules délivrées pour la région Pays de la Loire Adultes	72
Tableau 18 : Molécules délivrées pour la région Pays de la Loire Seniors	73
Tableau 19 : Molécules délivrées pour la région Pays de la Loire Cohorte non sélectionnée	74
Tableau 20 : Récapitulatif des résultats pour le type de molécules	75
Tableau 21 : Analyse des bilans isolés avec hospitalisation en MCO et psychiatrie.	76
Tableau 22 : Résultats bilans isolés	77
Tableau 23 : Analyse des bilans isolés avec hospitalisation en MCO uniquement	78
Tableau 24 : Analyse des bilans successifs complets	79
Tableau 25 : Analyse des bilans successifs complets et partiels	80
Tableau 26 : Analyse des bilans intermédiaires	81
Tableau 27 : Résultats bilans intermédiaires.	82
Tableau 28 : Analyse des bilans standard et de bilans intermédiaires	83
Tableau 29 : Résultats bilans standard et intermédiaires.	84
Tableau 30 : Analyse globale des bilans successifs	85
Tableau 31 : Part des sujets ayant bénéficiés d'une HbA1c	85
Tableau 32 : Résumé des résultats pour la surveillance.	87

### Figures

Figure 1 : Impact des antipsychotiques sur le métabolisme	30
Figure 2 : Illustration intervalle de surveillance des bilans biologiques métaboliques	60
Figure 3 : Flowchart	61
Figure 4 : Pyramide des âges à l'initiation du traitement Pays de La Loire	63
Figure 5 : Pyramide des âges en Bretagne	64
Figure 6 : Durée entre la dernière délivrance et la fin de la période d'observation	68

Vu, le Président du Jury,  
(tampon et signature)

Professeur Jean-Marie VANELLE

Vu, le Directeur de Thèse,  
(tampon et signature)

Professeur Olivier BONNOT

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse :**

**SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU SYNDROME METABOLIQUE APRES  
INITIATION D'UN TRAITEMENT ANTIPSYCHOTIQUE :**  
Etude à partir de données de la Caisse Primaire  
d'Assurance Maladie.

---

**RESUME**

Le syndrome métabolique est un effet secondaire bien connu des antipsychotiques aux conséquences majeures en terme de mortalité, d'observance et de qualité de vie. Une surveillance clinico-biologique régulière est recommandée par l'ANSM lors de l'initiation d'un antipsychotique pour prévenir son apparition et atténuer ses conséquences. L'étude réalisée évalue le taux de surveillance biologique (bilans lipidiques et glycémiques) du syndrome métabolique à partir d'une base de données de l'Assurance Maladie. Elle montre que moins de 3% des patients sous antipsychotiques bénéficient d'un suivi optimal et que plus de 40% des patients n'ont eu aucun bilan dans les délais recommandés. Enfin et surtout, 15% des patients n'ont eu aucun suivi au cours de la période. Cette étude montre la très nette sous évaluation du risque métabolique sous antipsychotique. Ces résultats nous conduisent à la mise en place d'actions pour améliorer cette surveillance.

---

**MOTS-CLES**

ANTIPSYCHOTIQUE – SYNDROME METABOLIQUE – SURVEILLANCE - BASE DE DONNEES DE  
REMBOURSEMENT