

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2020

N°

THESE

pour le

diplôme d'état de docteur en médecine

PSYCHIATRIE

par

Eléonore RUPERT

née le 01/09/1993 à Marseille

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2020

**LIENS ENTRE SCHIZOPHRÉNIE ET MALADIE VEINEUSE
THROMBOEMBOLIQUE :**

**revue de la littérature et étude rétrospective au centre hospitalier universitaire de
Nantes**

Président : Monsieur le Professeur Olivier BONNOT

Directeur de thèse : Madame le Professeur Anne SAUVAGET

Membres du Jury : Madame le Professeur Marie GRALL-BRONNEC,

Monsieur le Docteur Jérôme CONNAULT,

Monsieur le Docteur Christophe LEUX

Remerciements

À Monsieur le Professeur Olivier Bonnot,

Je vous suis reconnaissante de présider mon jury de thèse. Merci de nous transmettre vos connaissances et votre exigence en pédopsychiatrie. Veuillez recevoir le témoignage de ma respectueuse considération.

À Madame le Professeur Anne Sauvaget, la directrice de ma thèse,

Je vous remercie d'avoir dirigé ma thèse et de m'avoir dispensé vos précieux conseils. Votre dynamisme, votre bienveillance et votre optimisme sont un exemple pour moi. Merci de m'avoir transmis le goût pour la recherche pendant mon stage dans votre service et pendant mon travail de thèse. Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

À Madame le Professeur Marie Grall Bronnec,

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Votre souci des étudiants et votre exigence envers nous sont des moteurs pour donner le meilleur de nous-mêmes. Veuillez recevoir mes sincères remerciements.

À Monsieur le Docteur Jérôme Connault, vos conseils pertinents m'ont aidé tout au long de ce travail à garder une bonne direction. Je vous remercie d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse pour continuer à dispenser votre regard de médecin interniste.

À Monsieur le Docteur Christophe Leux, votre aide pour l'étude rétrospective m'a été précieuse ainsi que vos conseils méthodologiques. Merci de faire partie de mon jury de thèse.

Merci à Monsieur Goronflot pour ses conseils pour les statistiques.

Merci aux équipes d'Hématologie et de Psychiatrie de liaison du CHU de Nantes pour leurs conseils avisés.

À mes parents Annie et Yves, à mes soeurs Jeanne et Lucie, merci pour votre soutien indéfectible pendant toutes ces longues années d'études,

À Alexandre, mon compagnon, avec qui je partage l'aventure de l'internat et l'aventure de ma vie, pourvu que ces beaux moments nous poussent toujours en avant,

À mes amis, et particulièrement Marion, Hélène et Jean-Baptiste (et ses peccs) pour leur relecture attentive et soignée de ma thèse,

À Mathilde, Sarah, Auxane (très chère consoeur) et Vincent (farceur dijonnais préféré), merci d'être présents à mes côtés proches ou lointains,

À tous mes proches, à mes co-internes,

Aux médecins et aux professionnels de santé qui m'ont accueillie dans leurs services pendant mon internat et qui ont su m'enseigner la psychiatrie dans toute sa diversité, je vous remercie.

*“Nous ne sommes pas seulement corps, ou seulement esprit;
nous sommes corps et esprit tout ensemble.”*

George Sand - Histoire de ma vie

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

Abréviations

AA2 : Antagoniste alpha 2

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AP (1G/2G) : antipsychotiques de 1ère / 2ème génération

AVK : antivitamin K

ATD : antidépresseur

CBS : Cystathionine Bêta-Synthase

CI : intervalle de confiance

CIM 10 : Cotation Internationale des Maladies - 10ème version

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRP : C Réactive Protéine

DSM 5 : Manuel Diagnostique de Santé Mentale - 5ème version

DT2 : diabète de type 2

EP : embolie pulmonaire

FDA: Food and Drug Administration

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HDL-C : “high density lipoprotein cholesterol”

HNF : héparine non fractionnée

HR : “hazard ratio”

IMC : indice de masse corporelle

IMR : intramusculaires retard

IRSNa : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

MCV: maladies cardiovasculaires

MVTE / MTEV: maladie thromboembolique veineuse

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OHP : “overall haemostatic potential assay”

OR : “odd ratio”

PAI 1 PAI 2 : “plasminogen activator inhibitor” 1 et 2

PJR : posologie journalière recommandée

pro-BDNF : pro-facteur neurotrophique dérivé du cerveau

tPA : activateur tissulaire du plasminogène

TSH : “thyroid stimulating hormone”

TVP : thrombose veineuse profonde

SOMMAIRE

INTRODUCTION	7
<u>1ère partie : revue de la littérature et apports théoriques</u>	8
1. Pathologies psychiatriques et comorbidités somatiques	8
2. Schizophrénie	10
3. Maladie veineuse thromboembolique	13
4. Spécificité et prévention de la maladie thromboembolique en santé mentale	16
5. Schizophrénie et Maladie veineuse thromboembolique : revue de la littérature	18
5.1. Méthodes	18
5.2. Résultats	19
5.2.1. Facteurs de risque de MVTE chez les patients schizophrènes	20
5.2.2. Traitements antipsychotiques et MVTE	21
5.2.3. Antidépresseurs	25
5.2.4. Catatonie et MVTE	27
5.2.5. Contention et MVTE	28
5.2.6. Marqueurs biologiques de la thrombogénèse chez les schizophrènes	30
5.2.7. Prévention de la MVTE chez les patients schizophrènes	34
5.2.8. Episode psychotique secondaire à une MVTE	35
5.3. Discussion de la revue de la littérature	36
<u>2ème partie : étude rétrospective observationnelle au CHU de Nantes</u>	39
1. Introduction	39
2. Méthode	40
3. Résultats	41
3.1. Comorbidités somatiques et psychiatriques	43
3.2. Score de McInerney	44
3.3. Caractéristiques cliniques et thérapeutiques concomitantes à l'épisode de maladie veineuse thromboembolique.	45

	6
3.4. Prise en charge de l'épisode de MVTE	47
3.5. Association entre comorbidités cardiovasculaires et traitement antipsychotique	49
4. Discussion	50
4.1. Principaux résultats	50
4.2. Forces et faiblesses	53
4.3. Implications	54
4.3.1. Les effets secondaires de la prise en charge de la schizophrénie : nécessité d'une surveillance et d'une prévention des MVTE	54
4.3.2 Les maladies somatiques chez les patients schizophrènes: dichotomie entre médecine somatique et psychiatrie	55
4.3.3. La MVTE et la schizophrénie : marqueurs d'une même pathologie systémique?	56
BIBLIOGRAPHIE	58
ANNEXES	63
RESUME	69

SOMMAIRE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1	p.14	Diagramme de flux	p. 19	Graphique 1-2	p. 42
Tableau 2	p. 15	Figure 1	p. 32	Graphique 3	p. 43
Tableau 3	p. 24			Graphique 4	p. 44
Tableaux 4-5	p. 35			Graphique 5	p. 45
Tableau 6	p. 43			Graphique 6	p. 46
Tableaux 7.1-7.2	p. 44			Graphique 7	p. 47
Tableaux 8-9	p. 49				

INTRODUCTION

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique qui touche environ 1% de la population mondiale. Les patients souffrant de schizophrénie ont une mortalité prématurée plus élevée que la population générale avec une espérance de vie diminuée de 12 à 29 ans (1). La mortalité par cause naturelle est la première cause, notamment les maladies cardiovasculaires (MCV) (2,3). Les facteurs de risque de MCV sont le surpoids, l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie, qui appartiennent au syndrome métabolique. La désorganisation de la vie quotidienne (alimentation déséquilibrée, isolement social, recours aux soins limité) et les traitements antipsychotiques sont les principaux liens connus entre schizophrénie et facteurs de risque cardiovasculaires.

Parmi les maladies cardiovasculaires, les maladies veineuses thromboemboliques (MVTE) sont à part. Excepté le surpoids, elles n'ont pas les mêmes facteurs de risque que les autres MCV. Les MVTE ont comme facteurs prédisposants des circonstances favorisant spécifiques. Elles touchent aussi les patients schizophrènes et participent à la mortalité prématurée de cette population. Toutefois, leur incidence ainsi que leur prévention ne font pas l'objet de connaissances et de consensus clairs pour cette population.

Ce travail de thèse sera présenté en deux parties.

La première partie consiste en une revue de la littérature pour définir les liens entre la schizophrénie et les MVTE. Cette revue n'est pas exhaustive mais permettra de recontextualiser ces deux pathologies, sans présumer de la nature des liens entre elles.

La seconde partie présente une étude observationnelle rétrospective au CHU de Nantes incluant des patients schizophrènes ayant eu un ou plusieurs épisodes de MVTE. L'objectif principal est de définir l'incidence de la MVTE chez ces patients. L'objectif secondaire est de décrire les caractéristiques de cette population. Ces résultats seront confrontés à la revue de la littérature et permettront de proposer des pistes pour la surveillance et la prise en charge.

1ère partie : revue de la littérature et apports théoriques

Dans cette partie, je vais développer la réflexion qui m'a menée à ce sujet de thèse et la place qu'il prend dans la littérature scientifique actuelle.

1. Pathologies psychiatriques et comorbidités somatiques

Les patients psychiatriques ont un plus grand risque de décès prématuré toutes causes confondues que la population générale (2). Cette réduction d'espérance de vie est due à 60% à des comorbidités somatiques et en premier lieu les maladies cardiovasculaires (MCV) (1). En effet, le risque cardiovasculaire mais aussi les comorbidités relatives telles que le diabète, les accidents vasculaires cérébraux et l'obésité sont significativement augmentées dans une multitude de pathologies psychiatriques allant de la dépression à la schizophrénie en passant par le trouble bipolaire et les troubles anxieux (2).

Au cours de mes stages en secteur de psychiatrie adulte, j'ai constaté la présence concomitante et fréquente de maladies psychiatriques et somatiques. Outre les maladies cardiovasculaires chez les patients psychiatriques, les premiers cas qui ont retenu mon attention sont ceux de patients souffrant à la fois d'un trouble bipolaire et d'un trouble auto-immun (lupus érythémateux disséminé, thyroïdite auto-immune ou purpura rhumatoïde). La décompensation de la pathologie psychiatrique s'accompagnait souvent en parallèle d'une poussée de cette maladie auto-immune.

En questionnant les médecins généralistes des secteurs de psychiatrie, ils remarquent aussi des troubles somatiques plus fréquents au cours des décompensations psychiatriques. Plusieurs hypothèses sont avancées : négligence du traitement de la maladie somatique lors d'une décompensation psychiatrique, augmentation de la consommation de toxiques en période de vulnérabilité psychologique, maladies cardiovasculaires secondaires au traitement psychotrope, maladies auto-immunes plus fréquentes en population psychiatrique en comparaison avec la population générale et qui peuvent conduire à une décompensation psychiatrique (par exemple une corticothérapie pour traiter une poussée d'une maladie auto-immune).

En psychiatrie de liaison, j'ai pu m'interroger sur la fréquence de ces associations en constatant la relation inverse : les troubles psychiatriques sont décrits dans certaines pathologies somatiques, qui peuvent être révélatrices car conséquence de ce trouble psychiatrique, mais être aussi la cause du trouble psychiatrique. Par exemple, le lupus érythémateux disséminé peut s'exprimer par des manifestations neuropsychiatriques. L'expression psychiatrique la plus typique associe un délire avec hallucinations et syndrome confusionnel. Ces manifestations sont de mécanisme indéterminé, sans anomalie morphologique vasculaire ou neurologique (4). Le traitement de la pathologie somatique peut permettre à lui seul de résoudre ces troubles psychiatriques dans certains cas.

Les patients bipolaires et schizophrènes présentent plus de comorbidités somatiques que la population générale et ce, même indépendamment de la prise d'un traitement ou de toxiques (3). Réciproquement, les patients souffrant de certaines pathologies auto-immunes sont plus sujets à des manifestations psychotiques aiguës. J'ai initialement voulu me concentrer sur ce sujet de maladies auto-immunes chez les patients psychiatriques. Mais les pathologies auto-immunes sont variées avec des difficultés de classification diagnostique. Il est fréquent qu'une pathologie auto-immune soit associée à une autre, par exemple spondylarthrite ankylosante et rectocolite hémorragique, sans que l'une soit secondaire à l'autre ou que cette association soit constatée chez tous les patients souffrant de l'une ou l'autre pathologie. Le diagnostic par des anticorps auto-immuns n'est pas totalement fiable puisque des sujets sains peuvent présenter ces anticorps tandis que des sujets souffrant de pathologies auto-immunes n'en auront pas.

Ces problèmes de classification ne concernent pas que l'immunologie. En psychiatrie, malgré la classification internationale des maladies, les limites entre certaines pathologies sont remises en question régulièrement. L'évolution du DSM (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux) avec plusieurs versions montre cette absence de cases figées pour les pathologies psychiatriques.

Devant la nécessité de restreindre mon sujet pour en faire un travail compatible avec une thèse de médecine, je me suis concentrée sur deux pathologies, une pathologie psychiatrique et une pathologie somatique (pouvant avoir des causes auto-immunes), qui me permettront de

développer ma problématique sur la prise en charge globale et l'importance du travail conjoint entre spécialités médicales.

Ces pathologies sont la schizophrénie; pathologie psychiatrique définie selon les critères du DSM 5 (cf annexe 1) et la maladie veineuse thromboembolique (MVTE). Au cours de mes stages, les cas de patients schizophrènes en Chambres de Soins Intensifs ayant développé une thrombose veineuse profonde voire une embolie pulmonaire étaient courants. Cette concomitance m'a posé question et les échanges sur le lien possible entre ces deux pathologies avec les médecins généralistes des hôpitaux psychiatriques m'ont guidé vers une conférence de juin 2015 de l'Association Nationale pour la Promotion des Soins Somatiques en Santé Mentale: "Spécificité et prévention de la maladie thromboembolique en santé mentale" (5). Avant de présenter ce travail, un rappel sur la schizophrénie et la maladie veineuse thromboembolique est nécessaire.

2. Schizophrénie (6)

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique qui touche environ 1% de la population générale. Elle touche autant les hommes que les femmes, avec un âge de début entre 15 et 35 ans, même s'il existe des formes tardives. Son étiopathogénie est inconnue à ce jour. Plusieurs hypothèses sont avancées sur le plan génétique (facteurs de vulnérabilité), neurobiologique (dysfonctionnement dopaminergique), neurodéveloppemental et socio-environnemental. Cliniquement, cette pathologie est caractérisée par trois syndromes, plus ou moins présents selon les patients. Le syndrome positif comprend les éléments délirants et les hallucinations. Le syndrome désorganisationnel comprend la désorganisation de la pensée, du langage et du comportement. Enfin, le syndrome négatif comprend l'apragmatisme, l'alogie et l'émoussement des affects. Ce dernier syndrome se caractérise au niveau comportemental par un retrait social, et une incapacité à entreprendre et planifier des actions. Au maximum, le patient peut rester assis ou au lit à ne rien faire en permanence (clinophilie), jusqu'au point de négliger son hygiène (incurie).

Le diagnostic positif de la schizophrénie repose sur une association de symptômes d'évolution chronique (> 6 mois) retentissant sur le fonctionnement individuel. Il ne peut être posé qu'en exclusion d'une affection médicale générale ou d'une prise de substance. Pour ce

critère, un bilan minimal doit être effectué et s'avérer négatif : une imagerie cérébrale, un électroencéphalogramme, un bilan sanguin recherchant une cause métabolique aux troubles observés (numération de formule sanguine, C-réactive Protéine, ionogramme, calcémie, fonction rénale, bilan hépatocellulaire, TSH) et une recherche de toxiques dans le sang et les urines. Les diagnostics différentiels somatiques sont des affections neurologiques (tumeurs cérébrales, épilepsie, encéphalites chroniques, maladies neurodégénératives, démences), une iatrogénie ou un syndrome confusionnel.

Les diagnostics différentiels à évoquer en psychiatrie devant un délire ou des hallucinations chroniques sont les psychoses chroniques non-schizophréniques, les psychoses infantiles, la mélancolie délirante, la manie délirante. Devant des éléments dissociatifs, les diagnostics psychiatriques différentiels à évoquer sont le syndrome maniaque, les épisodes thymiques avec caractéristiques psychotiques ou les troubles de la personnalité (schizoïdie, schizotypie).

Le psychiatre fait le diagnostic positif, prescrit les traitements et coordonne l'ensemble des soins médicaux et paramédicaux. Le médecin traitant est un interlocuteur essentiel car il assure le suivi médical du patient schizophrène. La schizophrénie, du fait de la difficulté secondaire aux symptômes d'assurer la prévention et le suivi, entraîne une surmortalité par de nombreuses pathologies somatiques. Le rôle du médecin traitant est donc capital.

Le traitement médicamenteux de la schizophrénie est en première intention le traitement antipsychotique. Il doit être instauré le plus précocement possible, pour éviter une évolution déficitaire.

Les antipsychotiques (AP) sont utilisés dans la schizophrénie mais également dans d'autres pathologies psychiatriques (trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, agitation dans la démence entre autres). Ils sont répartis classiquement en deux catégories, les AP de 1ère génération (AP1G) et les AP de 2ème génération (dits AP atypiques, AP2G). Ils agissent par blocage des récepteurs dopaminergiques, et en particulier le sous-type D2. Ce blocage permet l'action antipsychotique mais est aussi à l'origine de plusieurs effets indésirables. En effet, les récepteurs dopaminergiques sont impliqués dans quatre voies dopaminergiques cérébrales : la voie mésolimbique, la voie mésocorticale, la voie nigrostriée et la voie

tubéro-infundibulaire. Les AP ont des effets plus ou moins marqués sur chaque voie et peuvent agir sur d'autres récepteurs dont les récepteurs sérotoninergiques.

Ainsi, l'action thérapeutique des AP1G passe par la voie mésolimbique en réduisant son activité dopaminergique; mais de nombreux effets indésirables sont liés à l'action sur les 3 autres voies. Ces effets sont les symptômes extrapyramidaux dus au blocage dans la voie nigrostriée, l'hyperprolactinémie par action sur la voie tubéro-infundibulaire, les symptômes confusionnels, les troubles mnésiques, la sécheresse buccale, le ralentissement du transit par les propriétés anticholinergiques de certains AP1G. L'action sur d'autres récepteurs comme les récepteurs adrénergiques α_1 et les récepteurs histaminiques H1 provoque sédation, hypotension orthostatique, palpitations, prise de poids et somnolence.

Les AP2G sont des molécules plus récentes, datant des années 1980. Leur action se fait par antagonisme sur les récepteurs dopaminergiques D2 et également sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}. Ce double-antagonisme permet de réduire les effets indésirables par un mécanisme de concurrence entre le blocage des récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques. Sous AP2G, on observe une diminution voire une absence d'effets extrapyramidaux, une amélioration des symptômes négatifs et une diminution de l'hyperprolactinémie secondaire aux AP. En revanche, au niveau de la voie mésolimbique, les effets antisérotoninergiques ne renversent pas totalement ceux des effets antidopaminergiques. Ils gardent ainsi l'action sur les symptômes positifs psychotiques. Toutefois, les AP2G présentent des effets indésirables, notamment des effets métaboliques (prise de poids, diabète, dyslipidémie). Ils ont des conséquences majeures en terme de mortalité, d'observance et de qualité de vie.

Dans la schizophrénie, la stratégie thérapeutique débute par une monothérapie par antipsychotique de 2^e génération ou atypique (AP2G) en raison de leur bon profil de tolérance clinique (moins d'effets extrapyramidaux). L'augmentation de la posologie est progressive. La dose minimale efficace doit être utilisée pour permettre la réduction optimale des symptômes avec la meilleure tolérance possible. En cas d'efficacité et de bonne tolérance, le traitement doit être poursuivi au moins deux ans, souvent à vie. Sinon, en cas d'absence de réponse après 4 semaines à bonne posologie, on propose un autre traitement antipsychotique (AP2G ou AP1G). En cas d'échec de deux classes différentes

d'antipsychotiques à bonne posologie pendant 4 semaines chacun, l'introduction de CLOZAPINE est à envisager. L'électroconvulsivothérapie s'envisage en cas de résistance au traitement médicamenteux, s'il existe des troubles psychiatriques menaçant directement le pronostic vital ou après une stratégie thérapeutique bien suivie. Cette stratégie médicamenteuse s'accompagne d'une psychothérapie de soutien par le psychiatre et possiblement d'autres psychothérapies selon les patients et leur besoin (thérapies comportementales et cognitives, thérapies familiales, remédiation cognitive).

3. Maladie veineuse thromboembolique (7)

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est un concept regroupant deux entités, la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP).

La TVP est l'obstruction plus ou moins complète d'une veine profonde par un thrombus constitué in situ. Son incidence annuelle est de l'ordre de 1 à 1.6% dans la population générale. L'EP est le plus souvent secondaire à une TVP (70%) et partage les mêmes facteurs de risque. Il s'agit d'un thrombus se constituant dans une artère pulmonaire après migration depuis une veine périphérique. L'EP augmente brutalement les résistances pulmonaires artérielles et peut conduire à une mort subite, surtout en cas d'existence d'une cardiopathie préexistante. En effet, une cardiopathie limite les possibilités de compensation par stimulation du système sympathique. Les facteurs de risque sont permanents ou transitoires. La MVTE peut survenir dans un contexte particulier post opératoire, obstétrical ou médical (*Tableau 1*). Elle peut aussi survenir sans facteur déclenchant ou chez des patients présentant des facteurs de risque propre. On parle de thrombophilie, qui est un facteur de risque permanent et qui augmente le risque de MVTE de 2 à 11 fois. Les facteurs de risque de MVTE sont donc environnementaux et génétiques. Les facteurs de risques environnementaux provoqués comprennent les cancers, la chirurgie, les traumatismes ou fractures, l'immobilisation prolongée, la grossesse et le post-partum, les voyages longue distance, l'hospitalisation, les cathéters et les infections aiguës. Les facteurs de risque non provoqués sont l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle (IMC) (8).

Facteurs prédisposant à la maladie veineuse thromboembolique
Chirurgie.
Traumatisme (majeur ou atteinte des membres inférieurs).
Immobilisation, parésie - paralysie des membres inférieurs.
Cancer et traitement (hormonal, chimiothérapie, radiothérapie).
Compression veineuse (tumeur, hématome).
Antécédent de MTEV.
Âge élevé.
Grossesse et post-partum.
Contraception orale par oestrogènes ou traitement hormonal substitutif.
Traitement par EPO.
Situations médicales aiguës.
Maladie inflammatoire chronique intestinale.
Syndrome néphrotique.
Hémoglobinurie paroxytique nocturne.
Obésité.
Voie veineuse centrale.
Thrombophilie constitutionnelle :
- mutations facteur II et V;
- déficit protéine C, protéine S et antithrombine;
- élévation facteur VIII.
Thrombophilie acquise : syndrome des antiphospholipides.

Tableau 1 (extrait du Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires, 2011-2012)

La MVTE est la combinaison de trois facteurs principaux appelés la triade de Virchow. Cette triade inclut la stase circulatoire due à la pression sur le vaisseau sanguin (ou l'immobilisation), l'hypercoagulabilité et l'altération de la paroi des vaisseaux sanguins. Certains facteurs qui favorisent les maladies cardio-vasculaires sont communs à ceux favorisant la MVTE: l'obésité (pour la pression et l'immobilisation plus fréquente), le syndrome métabolique, l'inflammation systémique (pour l'hypercoagulabilité). Des études récentes de Prandoni et al. interrogent le lien entre maladie veineuse thromboembolique et thromboses artérielles, suggérant que les facteurs de risque des MVTE sont les mêmes que ceux des maladies cardiovasculaires (9–11). Les recommandations actuelles en France font une distinction entre les deux, excluant le tabac, le diabète, les dyslipidémies, l'hypertension artérielle des facteurs de risque de MVTE(12).

Le point de départ du thrombus est le plus souvent distal, au niveau du mollet classiquement. Il peut s'étendre en amont, être occlusif ou se fragmenter pour migrer vers le champ pulmonaire et ce d'autant plus si le facteur favorisant persiste. La mise en place d'un traitement anticoagulant prophylactique favorise la lyse spontanée du thrombus et prévient son extension. Dans son histoire naturelle, la TVP est initialement distale, souvent

asymptomatique puis peut évoluer dans 25% des cas en une TVP proximale qui est symptomatique dans 80% des cas et qui a alors une forte probabilité de s'associer à une EP (symptomatique ou non). Une EP asymptomatique est détectée dans 50% des cas par scintigraphie de ventilation-perfusion.

La symptomatologie clinique de la TVP est peu sensible et peu spécifique. Elle permet d'évoquer le diagnostic mais ne permet pas à elle seule de l'affirmer ou le réfuter. Les symptômes sont la douleur au niveau de la veine, l'œdème si la thrombose entraîne une gêne au retour veineux, un fébricule, une accélération progressive du pouls et une angoisse. Pour l'EP, dans 90% des cas, elle est suspectée devant une dyspnée, une douleur thoracique et une syncope, inconstamment associés. Le diagnostic de certitude se fait par des examens complémentaires qui sont demandés selon un score de probabilité clinique, le score de Wells (*Tableau 2*), ainsi que le score de Genève pour l'EP.

Variable		Points
Facteurs prédisposants	Parésie, paralysie ou immobilisation plâtrée récente des MI	1
	Chirurgie récente < 4 semaines ou alitement récent > 3 jours	1
	Cancer évolutif connu (traitement en cours ou < 6 mois ou palliatif)	1
Signes cliniques	Sensibilité le long du trajet veineux profond	1
	Oedème généralisé du MI	1
	Oedème du mollet > 3 cm par rapport au mollet controlatéral (mesuré 10 cm sous la tubérosité tibiale antérieure)	1
	Oedème prenant le godet	1
	Développement d'une circulation collatérale superficielle (veines non variqueuses)	1
	Diagnostic différentiel de TVP au moins aussi probable que celui de TVP	- 2
Probabilité clinique (3 niveaux)		Total
Faible		< 0
Intermédiaire		1 ou 2
Forte		> 3

Tableau 2 : présomption clinique selon le score de Wells (extrait du Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires, 2011-2012)

Chez les patients ambulatoires dont le score de probabilité clinique est intermédiaire ou élevé, le dosage des D-dimères est utilisé pour exclure le diagnostic de MVTE. Les D-dimères, qui sont les produits de dégradation de la fibrine, ont une valeur prédictive négative forte (>95%). L'écho-doppler veineux recherche une image directe du thrombus, signe fréquent et spécifique, ou d'autres signes indirects de la présence d'un thrombus. Dans l'EP, le diagnostic repose sur plusieurs examens complémentaires. Ils se succèdent selon un algorithme dépendant de l'état clinique du patient (choc ou non), les examens à disposition et le score de probabilité clinique. Les imageries comprennent la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion, l'angioscanner pulmonaire, l'angiographie pulmonaire et l'échocardiographie cardiaque transthoracique. Les stratégies diagnostiques et thérapeutiques sont adaptées au score de probabilité clinique et aux résultats des examens complémentaires (annexe 2). Le diagnostic étiologique recherche un facteur déclenchant transitoire, une thrombophilie ou une néoplasie.

Le traitement a pour objectif d'améliorer les symptômes, éviter l'extension et prévenir les récurrences. Ce traitement présentant lui-même des risques potentiels, le diagnostic doit être confirmé par une méthode objective validée, même si le traitement peut être commencé dès la suspicion de TVP s'il n'existe pas de risque hémorragique. Les traitements médicamenteux envisagés sont l'héparine non fractionnée (HNF), l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et les anti-vitamines K (AVK). Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ont des indications dans l'EP et la TVP, ainsi que la prévention des récurrences. Ces traitements peuvent être associés à une compression élastique. Pour l'EP, en aigu, le traitement peut comprendre une thrombolyse (dissolution rapide du thrombus artériel pulmonaire) ou une embolectomie en plus des traitements anticoagulants au long cours.

4. Spécificité et prévention de la maladie thromboembolique en santé mentale

Dans la conférence de juin 2015 de l'Association Nationale pour la Promotion des Soins Somatiques en Santé Mentale, Gaertner présente ses observations en pratique clinique courante et s'interroge sur les liens entre santé mentale et MVTE. Il souligne que chez les patients schizophrènes particulièrement, le risque est 2 fois plus élevé de développer une MVTE par rapport à la population générale (HR = 2.02; 95% CI 1.52-2.70) (13). Gaertner

évoque trois liens possibles entre la MVTE et les pathologies psychiatriques : la restriction de mobilité, le traitement médicamenteux (antipsychotique et antidépresseur) et la pathologie psychiatrique en elle-même.

L'incidence de la MVTE est de 11.6% chez tous les patients psychiatriques sous contention physique même sous HBPM et bas de contention, risque en lien avec la durée de la contention et la sédation (14), ce qui questionne l'utilité de la thromboprophylaxie.

Gaertner étaye son propos sur le traitement médicamenteux en s'appuyant sur deux études: une méta-analyse de 2014 (15) montre une augmentation significative des TVP sous antipsychotique (OR 1.54, 95 % CI : 1.28–1.86) et une étude cas-contrôle de 2013 sur 1888 patients (16) montre une augmentation du risque de MVTE sous antidépresseur (OR 1.59, 95% CI: 1.27–2.00), en particulier les antidépresseurs tricycliques.

Enfin Gaertner s'interroge sur la maladie mentale en elle-même, citant des auteurs qui suggèrent que "la psychose est un état d'hypercoagulabilité"(17) et que certaines pathologies systémiques inflammatoires peuvent à la fois entraîner des symptômes psychotiques et des MVTE (tableau pseudo-schizophrénique de l'hyperhomocystéinémie (18), manifestations neuro-psychiatriques du syndrome des antiphospholipides(19)).

Il propose ensuite de suivre la même stratégie diagnostique et thérapeutique que pour la population générale en cas de suspicion de MVTE, un consensus pour le milieu psychiatrique en particulier n'existant pas. Il cite une proposition de 2012 (20), que nous aborderons et discuterons dans la prise en charge thérapeutique.

Son travail s'intéresse aux patients psychiatriques en globalité. La part de la pathologie psychotique et des traitements antipsychotiques est déjà mise en évidence dans le lien entre maladie psychiatrique et MVTE. J'ai choisi de m'intéresser spécifiquement aux patients souffrant de schizophrénie dans cette thèse, en partant de ces observations et en développant à l'aide d'une revue récente de la littérature puis d'une étude rétrospective sur dossier au CHU de Nantes en 2018.

5. Schizophrénie et Maladie veineuse thromboembolique : revue de la littérature

5.1. Méthodes

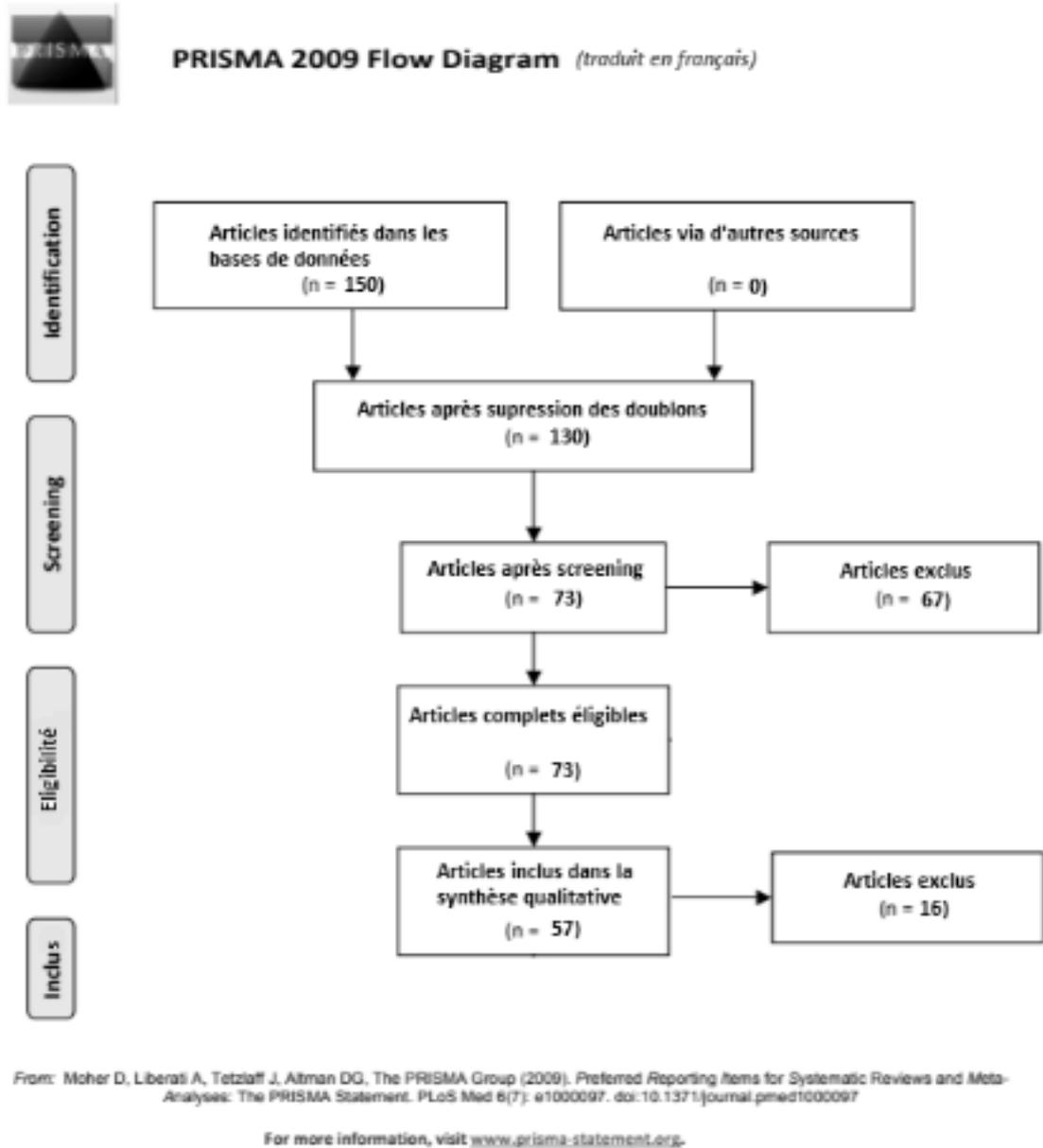
La revue de littérature est systématique qualitative. La recherche d'articles est effectuée en anglais selon les termes MeSH "schizophrenia" AND "venous thromboembolism" AND/OR "blood coagulation". Les bases de données utilisées sont Pubmed, Science Direct, Biomed Central et Google Scholar. Les articles obtenus sont sélectionnés une première fois sur leur titre, leurs mots-clés et leur résumé.

Les critères d'inclusion sont une année de publication entre 2010 et 2020 et la présence des mots-clés suivants dans les parties de l'article analysées : ["schizophrenia" "psychosis" "antipsychotics" (*et noms des antipsychotiques*) "catatonia" "physically restrained psychiatric patients" "antidepressants drugs"] AND ["sudden death / life-threatening medical events" "venous thromboembolism" deep venous thrombosis" "thrombogenesis coagulation" "pulmonary embolism" "leg oedema" "hematological platelet" plasminogen activator" "INR" "warfarin" (*et autres anticoagulants*)]. Ces mots ont été sélectionnés dans le champ lexical de la schizophrénie et les éléments cliniques et thérapeutiques en lien avec cette pathologie (catatonie, contention) même s'ils ne lui sont pas exclusifs et selon le champ lexical des troubles de la coagulation et de leurs traitements au sens large (biologique et clinique).

Les critères d'exclusion sont la présence des mots "mental disorders" ou " general psychiatric", d'autres troubles mentaux non associés à la schizophrénie ou les articles où la schizophrénie n'est pas le diagnostic principal.

Les articles retenus sont ensuite classés en catégorie selon leur thématique principale. Les articles ayant plusieurs thématiques sont classés dans leur ou leurs catégories principales, définies par leur titre. Chaque catégorie est présentée sous la forme d'un résumé qualitatif se basant principalement sur ces articles et leurs sources.

5.2. Résultats



Les résultats sont présentés dans le diagramme de flux (*Prisma 2009 flow-chart*) ci-dessus. La catégorie des traitements antipsychotiques regroupe le plus d'articles (n=47). Chaque catégorie thématique est présentée sous la forme de résumés qualitatifs ci-après. 16 articles n'ont pas pu être cités dans la synthèse qualitative (cas rapportés de patients ayant fait une MVTE supposée secondaire à un antipsychotique, faible niveau de preuve et peu généralisable).

5.2.1. Facteurs de risque de MVTE chez les patients schizophrènes

Dans une étude de 2015, Hsu et al. (13) citent plusieurs facteurs de risque de MVTE inhérents à la pathologie schizophrénique, ses comorbidités et sa prise en charge médicale.

Premièrement, les symptômes négatifs sont des prédicteurs de l'activité motrice. Une diminution importante de cette activité peut favoriser les MVTE. L'immobilisation peut aussi être secondaire à une contention physique et/ou chimique si les symptômes positifs sont marqués (c'est-à-dire agitation délirante avec risque agressif).

Deuxièmement, les patients schizophrènes reçoivent des traitements antipsychotiques qui augmentent le risque de MVTE; nous détaillerons ce point dans la prochaine partie.

Troisièmement, même si le tabac est un facteur de risque de MVTE discuté, il peut être un potentialisateur sur un terrain favorable à un épisode de MVTE (21). La consommation tabagique est plus élevée chez les patients souffrant de schizophrénie. Plus de 60% des patients schizophrènes seraient des consommateurs tabagiques réguliers (22).

Enfin, comme nous l'avons évoqué, les patients schizophrènes ont un risque plus élevé de syndrome métabolique. Le syndrome métabolique est défini comme une combinaison d'obésité abdominale, d'hypertension artérielle, de diminution en HDL-C, d'une hypertriglycémie et d'une hyperglycémie (2). Ce syndrome indique un état préclinique favorable au développement de MCV et du diabète de type 2 (DT2). Une méta-analyse de 2013 de Vancampfort et al. montrait chez les patients schizophrènes une augmentation significative du risque d'obésité abdominale (OR = 4.43; 95 CI: 2.52-7.82), d'hypertension artérielle (OR = 1.36; ; 95 CI: 1.21-1.53), de taux faible de HDL-C (OR = 2.35; 95CI: 1.78-3.10), d'hypertriglycémie (OR = 2.73; 95 CI: 1.95-3.83) et de syndrome métabolique (OR = 2.35; 95 CI: 1.68-3.29) (23). Ces perturbations métaboliques augmentent à la fois avec la durée d'évolution de la schizophrénie et avec l'âge du patient (24,25). Ce risque est augmenté par les traitements antipsychotiques comme nous le verrons dans la partie suivante. Mais une étude récente (26) a montré que le syndrome métabolique est déjà présent chez des patients souffrant de schizophrénie et naïfs de tout traitement

antipsychotique. Le surpoids provoqué par le syndrome métabolique est un facteur de risque de MVTE.

La population de patients schizophrènes dans l'étude de Hsu et al. reflète ces facteurs de risque avec une prévalence plus élevée de diabète, d'accident vasculaire cérébral et d'insuffisance cardiaque en comparaison avec la population témoin (la prévalence de cancer, grossesse et hyperlipidémie était par contre plus élevée chez les témoins). L'étude de cohorte (27) conclue à un HR de 2.02 (95 CI : 1.52-2.70) pour la TVP et 1.99 (95 CI: 1.21-3.27) pour l'EP chez les patients souffrant de schizophrénie en comparaison avec la population témoin.

Ces résultats sont confirmés par une étude de cohorte récente (28). L'HR ajusté à la schizophrénie est de 2.848 (95% CI: 2.425–3.486) pour la TVP et 2.245 pour l'EP (95% CI: 1.704–3.186).

Chez les patientes schizophrènes, d'autres facteurs de risque de MVTE s'ajoutent en lien avec la grossesse (29,30) et la post-ménopause (31). L'OR ajusté à la MVTE est de 1.72 (95% CI: 1.04-2.85) chez les patientes schizophrènes enceintes comparées aux non-schizophrènes. Chez les patientes en post-ménopause recevant des antipsychotiques, le risque de MVTE augmente de 90% (OR =1.90; 95 % CI : 1.64–2.19) par rapport aux patientes ménopausées n'en recevant pas et dépend de la posologie (OR=4.60 pour les hautes doses d'AP; 95 % CI : 2.88–7.33). Ces patientes, qui présentent déjà un risque par la grossesse et la ménopause, ont un risque ajouté par la schizophrénie et les traitements antipsychotiques.

5.2.2. Traitements antipsychotiques et MVTE

Comme nous l'avons précédemment évoqué, le surpoids présent dans le syndrome métabolique est un facteur de risque de MVTE. Plusieurs études ont montré la contribution des traitements antipsychotiques à un sur-risque de syndrome métabolique. Les antipsychotiques de seconde génération causeraient plus de gain de poids, de l'obésité abdominale, une altération du métabolisme du glucose et des lipides et une insulino-résistance (32–34). La CLOZAPINE et l'OLANZAPINE sont les antipsychotiques avec le plus haut risque de prise de poids par perturbation de l'homéostasie du tissu adipeux. Ces effets sont expliqués par la cible commune des antipsychotiques : le récepteur D2 dopaminergique. Ce

récepteur est situé à la fois dans le cerveau, où il permet à la dopamine d'avoir un effet sur la prise de nourriture et le gain de poids, et à la fois dans le corps, où il permet à la dopamine d'agir sur la production d'insuline par les cellules Bêta du pancréas. Les antipsychotiques interviennent aussi sur des processus tels que la voie de l'oxydation, les dysfonctions de l'activité du système nerveux autonome, l'inflammation et d'autres voies de signalisation (celles impliquant la dopamine, l'histamine, la sérotonine ou les cannabinoïdes). L'ensemble de ces processus est impliqué dans l'apparition du syndrome métabolique.

Une surveillance clinique et biologique régulière est recommandée par l'ANSM lors de l'initiation d'un antipsychotique pour prévenir l'apparition de ce syndrome métabolique et atténuer ses conséquences. Dans sa thèse de 2018, Marine LEPIERRES (35) a étudié le taux de surveillance biologique (bilan lipidique et glycémique) du syndrome métabolique à partir d'une base de données de l'Assurance Maladie en Loire-Atlantique (France). Elle montre que moins de 3% des patients sous antipsychotiques ont un suivi optimal et que plus de 40% n'ont eu aucun des bilans dans les délais recommandés. 15% des patients n'ont eu aucun suivi au cours de la période. On note donc une très nette sous évaluation du risque métabolique sous antipsychotique.

En plus de ces effets indésirables déjà bien connus mais dont la surveillance et la prévention est à améliorer, le nombre de description de cas de MVTE sous antipsychotique est en augmentation dans la littérature.

Dans une étude de 2015, Chow et al ont évalué si des patients souffrant de schizophrénie recevant des antipsychotiques au long cours présentaient un état global d'hypercoagulabilité en s'aidant d'une échelle d'évaluation, "the overall haemostatic potential assay" (OHP). Les patients schizophrènes devaient recevoir un antipsychotique depuis au moins un an et ne pas avoir d'antécédent de MVTE au moment du recrutement. Ils ont mis en évidence une hypercoagulabilité augmentée chez les patients schizophrènes recevant un traitement antipsychotique au long cours. Les anomalies hémostatiques étaient liées à des anomalies du PAI-1, du fibrinogène, des plaquettes, des marqueurs de l'inflammation ou à des niveaux de cholestérol qui suggèrent une contribution au risque de MVTE chez ces patients. Les mécanismes biologiques qui sous-tendent le risque de MVTE chez ces patients schizophrènes recevant des antipsychotiques sont complexes et multifactoriels : agrégation plaquettaire

favorisée, développement d'anticorps antiphospholipides et augmentation de l'homocystéine (36). Ce risque pourrait aussi être augmenté par la sédation causée par les antipsychotiques, induisant une stase veineuse. Ces études ont noté que le risque de MVTE parmi les patients souffrant de schizophrénie recevant des antipsychotiques persiste même après le contrôle de l'IMC ou d'autres facteurs cliniques (37).

La CLOZAPINE est connue et référencée par la Food and Drug Administration (FDA) pour augmenter le risque d'embolie pulmonaire (38). L'incidence estimée d'embolie pulmonaire chez les patients traités par CLOZAPINE est environ 27.5 fois plus importante que dans la population générale (95% CI 17.1–42.2) (39). Le mécanisme physiologique spécifique de la relation entre CLOZAPINE et MVTE est peu connu, mais plusieurs hypothèses ont été avancées, comme l'obésité, l'augmentation du taux d'anticorps antiphospholipides, l'hyperhomocystéinémie, l'hyperprolactinémie, l'agrégation plaquettaire et la stase veineuse exacerbées par la sédation induite par le traitement, et l'immobilisation secondaire à la sédation ou la contention (37,40–42).

Pour les autres antipsychotiques, les conclusions sont moins définitives. Dans sa thèse de pharmacie de 2010 (43) “Les effets indésirables des antipsychotiques: une étude pharmaco-épidémiologique du risque d'embolie pulmonaire”, Sophie SCHMIDLIN a étudié l'association entre le risque d'embolie pulmonaire et l'utilisation des AP et elle a évalué si le risque était dose-dépendant. Elle a effectué une analyse rétrospective sur une base de donnée Américaine, pour l'année 2006, sur des patients d'au moins 18 ans avec au moins une prescription d'AP. Elle présente ses résultats dans le tableau suivant, traduit en français (*Tableau 3*).

		OR non ajusté			OR ajusté *		
		OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Utilisation d'AP		3.25	[3.14 – 3.36]	< 0.001	1.20	[1.15 - 1.24]	< 0.001
utilisation de :	Haloperidol	3.84	[3.65 – 4.03]	< 0.001	1.17	[1.11 - 1.24]	< 0.001
	Quetiapine	2.54	[2.38 – 2.71]	< 0.001	1.00	[0.94 - 1.07]	0.97
	Risperidone	3.17	[2.96 – 3.39]	< 0.001	1.16	[1.08 - 1.24]	< 0.001
	Olanzapine	2.97	[2.73 – 3.24]	< 0.001	1.13	[1.03 - 1.23]	0.01
	Ziprasidone	2.38	[2.10 – 2.69]	< 0.001	1.28	[1.13 - 1.46]	< 0.001
	Aripiprazole	1.80	[1.53 – 2.11]	< 0.001	1.05	[0.89 - 1.24]	0.56
	Chlorpromazine	3.67	[3.18 – 4.24]	< 0.001	1.23	[1.06 - 1.42]	0.01
	Clozapine	2.59	[1.87 – 3.58]	< 0.001	1.54	[1.11 - 2.13]	0.01
	Autres	1.48	[1.19 – 1.84]	< 0.001	0.72	[0.57-0.89]	0.003
per os :	posologie faible	3.84	[3.62 – 4.08]	< 0.001	1.07	[1.00 - 1.15]	0.04
	posologie usuelle	3.02	[2.85 – 3.20]	< 0.001	1.22	[1.14 - 1.30]	< 0.001
	posologie tolérée	2.10	[1.90 – 2.31]	< 0.001	1.31	[1.17 - 1.47]	< 0.001
	posologie élevée	2.23	[1.91 – 2.61]	< 0.001	1.40	[1.18 - 1.68]	< 0.001
intraveineuse :	posologie faible	3.22	[3.00 – 3.46]	< 0.001	1.18	[1.08-1.29]	<0.001
	posologie élevée	4.20	[3.89 – 4.53]	< 0.001	1.43	[1.29-1.58]	<0.001

Tableau 3

* ajusté sur des facteurs de confusion potentiels : âge, sexe, Score de Charlson, diagnostic d'infection-sepsis, inflammation intestinale, troubles psychotiques.

Note sur les posologies : selon les recommandations de la FDA et le standard international de “posologie journalière recommandée” (PJR) (ou dose médicamenteuse nécessaire pour un jour pour un adulte de 75 kg). Pour le groupe “per os”, la posologie faible est de zéro à la plus petite dose pour commencer un traitement, la posologie usuelle va de cette plus petite dose à la valeur de la PJR et la posologie tolérée va de la valeur de la PJR à la plus haute dose recommandée. La posologie élevée correspond à toutes les doses prescrites au-delà.

Les AP2G représentaient plus de 78% des prescriptions, le risque d'embolie pulmonaire était plus élevé chez les utilisateurs d'AP que dans la population générale (OR=1.2; 95 CI : 1.15-1.24). Ce risque dépend du type d'AP utilisé, la CLOZAPINE étant associée au plus haut risque ce qui confirme les résultats de précédentes études. La RISPERIDONE, l'OLANZAPINE, la ZIPRASIDONE, la CHLORPROMAZINE et l'HALOPERIDOL ont des OR ajustés en faveur d'une augmentation du risque, mais moins importante que pour la

CLOZAPINE. Ces données sont en accord avec la littérature. Les études sont contradictoires à leur sujet, certaines évaluant un sur-risque faible et d'autres aucun effet, ne permettant pas de conclure clairement pour ces traitements (44–47). La littérature à ce sujet est dominée par les revues de cas individuels ne permettant pas de généraliser à la population (48). Le risque semble corrélé à l'augmentation de dose et les antipsychotiques en général associés à d'autres facteurs de risque de MVTE favorisent les événements thromboemboliques.

L'auteur précise que son étude a potentiellement sous-estimé la durée d'exposition aux antipsychotiques. La chronologie entre embolie pulmonaire et introduction de l'antipsychotique (ou l'augmentation de posologie) n'a pas été relevée.

Une étude de 2017 propose qu'un épisode d'EP soit toujours recherché chez les utilisateurs de n'importe quel antipsychotique, même si la posologie est en cours de décroissance ou que le patient est inobservant et particulièrement si d'autres facteurs de risque de MVTE sont présents tels que l'immobilisation (41).

5.2.3. Antidépresseurs

Les antidépresseurs (ATD) peuvent être prescrits aux patients schizophrènes dont certains symptômes dépressifs ou négatifs ne répondent pas correctement à une monothérapie antipsychotique (49).

Dans une revue de la littérature de 2011 (50), Zhou et al. évoquent un possible lien entre antidépresseurs et augmentation du risque de MVTE. La plupart des études évaluent l'effet des antidépresseurs en général sans se concentrer sur une classe d'antidépresseur ou un antidépresseur en particulier. Les résultats de cette revue de la littérature ne permettent pas de conclure à un lien entre antidépresseur et MVTE. Cependant, ils ont trouvé dans la littérature plusieurs revues de cas de patients sans facteurs de risque évidents de MVTE qui ont développé des symptômes de TVP et/ou d'EP dans les mois suivant l'introduction d'un traitement antidépresseur. Les hypothèses physiopathologiques avancées par cette équipe sont le gain de poids provoqué par les antidépresseurs, la sédation qui peut être provoquée par ces traitements, la modulation de la sérotonine par les ISRS (la sérotonine étant un agoniste qui

potentialise l'agrégation plaquettaire; l'augmentation des taux de sérotonine pouvant conduire à une augmentation du risque d'hypercoagulabilité).

Dans un article de 2016 (51), les auteurs notent un nombre restreint d'études évaluant le lien entre antidépresseurs et MVTE. Une étude néo-zélandaise de 2003 (52) conclut à une augmentation du risque d'embolie pulmonaire létale par 4.9 (OR 4.9, 95% CI : 1.1 - 22.5) chez les utilisateurs d'antidépresseurs en comparaison avec les non-utilisateurs. Cette conclusion est étayée par une étude néerlandaise (42) qui rapporte un risque augmenté par 2.3 de MVTE chez les utilisateurs d'antidépresseurs (OR 2.3, 95 % CI: 0.6–10.2). Mais ces études sont anciennes (plus de 10 ans), ne distinguent pas les types d'antidépresseur ni leur posologie et les résultats sont peu consistants (intervalles de confiance larges). Dans une étude plus récente de 2012 (53), l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques est associée à une augmentation du risque faible mais significative de MVTE (OR 1.4, 95 % CI: 1.1–1.8), alors que les ISRS ne sont pas associés à une augmentation de risque. Une étude de 2013 réalisée à Taiwan (54) conclut à une augmentation du risque de MVTE pour tous les utilisateurs d'antidépresseurs (odds ratio 1.59, 95 % CI: 1.27–2.00) à la fois pour les ISRS et les tricycliques.

A l'inverse des études précédemment citées, nombreuses sont celles qui ne retrouvent aucune association entre antidépresseurs et MVTE. Une étude cas témoins (37) de 214 patients de moins de 60 ans ne retrouvait aucune association entre l'utilisation d'antidépresseur et une augmentation du risque de MVTE même en contrôlant l'exposition aux antipsychotiques (OR 1.7, 95 % CI: 0.8–3.7). Ces résultats sont confirmés par une étude cas-témoin de 2007 concluant à un OR de 1.1 (95 % CI: 0.9–1.5)(55).

Les preuves d'un lien entre antidépresseurs et augmentation du risque de MVTE sont faibles. Le risque semble plus important chez les utilisateurs d'antidépresseurs tricycliques sans preuve formelle. L'indication psychiatrique reste prioritaire dans les bénéfices de la prescription. Une surveillance rapprochée est recommandée pour les patients recevant déjà des antipsychotiques ou présentant des antécédents de MVTE ou chez lesquels le traitement antidépresseur aura un bénéfice substantiel. Un traitement par ISRS est à privilégier.

5.2.4. Catatonie et MVTE

La catatonie est un syndrome psychiatrique qui est défini par l'association de symptômes moteurs, émotionnels et comportementaux. Initialement décrite par Kahlbaum en 1869, la catatonie est d'emblée associée aux troubles de l'humeur mais aussi à certaines affections organiques telles que l'épilepsie, la syphilis ou l'alcoolisme. Trente ans plus tard, Kraepelin range la catatonie parmi les démences précoces puis Bleuler introduit la notion de schizophrénie catatonique (56). Actuellement dans le DSM 5, la catatonie peut être secondaire à une maladie psychiatrique, en premier lieu la schizophrénie mais aussi les troubles de l'humeur, ou une maladie organique. Elle est caractérisée par la présence d'au moins trois symptômes parmi douze : stupeur, catalepsie, flexibilité cireuse, mutisme, négativisme, prise de posture, maniérisme, stéréotypie, agitation non influencée par des stimuli externes, expression faciale grimaçante, écholalie, échopraxie. Sa prévalence est estimée à 7 à 31% chez les patients psychiatriques avec un sous-diagnostic probable (57). Les complications somatiques de la catatonie sont connues, secondaires à l'immobilité et la déshydratation. La physiopathologie serait un dysfonctionnement dopaminergique central. Le syndrome catatonique se traite par l'administration de benzodiazépines ou par électroconvulsivothérapie.

Dans une étude de 2016 (57), un cas clinique de thrombose veineuse profonde chez un patient catatonique est rapporté. Ce patient schizophrène a présenté un épisode de catatonie concomitant à l'apparition d'une TVP sans antécédents cardiovasculaires, hématologiques ou autres facteurs prédisposants en faveur d'un risque thromboembolique. Les auteurs émettent l'hypothèse que la stupeur catatonique, les symptômes dépressifs et un syndrome malin des neuroleptiques associés chez ce patient ont conduit à des périodes d'immobilité prolongée. Cette immobilité a favorisé la TVP, qui aurait pu se compliquer d'une EP, possible cause de décès chez les patients catatoniques (58).

La catatonie majore le risque de thromboembolisme par la diminution du flux veineux secondaire à l'immobilité et par un état d'augmentation de l'anxiété et du stress. Cet état provoque un accroissement du cortisol et des catécholamines, qui contribue aux lésions du

tissu endothélial (59). Les patients catatoniques présentent aussi fréquemment une diminution de l'hydratation, ce qui augmente la coagulabilité.

En 2009, Haouzir et al. ont montré dans une étude sur 25 patients catatoniques que tous présentaient une augmentation des D-Dimères. Ils concluent qu'en absence de preuve organique et en présence de troubles moteurs, affectifs et comportementaux évoquant des symptômes catatoniques, l'augmentation du taux de D-Dimères ($>0.5\mu\text{g/ml}$) pourrait être en faveur du diagnostic de catatonie(60).

Une revue de la littérature de 2018 (14) a évalué le risque de MVTE chez les patients catatoniques en comparaison de patients non catatoniques. Elle conclut à une incidence de 25.3% de la MVTE chez les patients catatoniques, en particulier les patients présentant une forme ralentie de catatonie.

L'identification précoce de la catatonie est donc nécessaire pour prévenir précocement les complications physiques graves telle la MVTE (61). Devant ces éléments, une prophylaxie anticoagulante est à discuter chez les patients catatoniques pour éviter un épisode thromboembolique (57) et une surveillance clinique pour repérer d'éventuels symptômes de MVTE est essentielle (62).

5.2.5. Contention et MVTE

Comme pour la catatonie, l'immobilisation par contention conduit à la stase circulatoire, qui est l'une des trois causes de thrombose mentionnées dans la triade de Virchow. L'utilisation des contentions pour restreindre la mobilisation du patient est une méthode utilisée régulièrement dans les services de psychiatrie. Selon les recommandations de bonnes pratiques de la Haute Autorité de Santé (27), le patient doit bénéficier d'une surveillance infirmière toutes les 15 minutes la première heure, un examen clinique infirmier toutes les 2h et le passage d'un médecin toutes les 6h de contention. Le personnel soignant doit surveiller l'état cutané, la tension artérielle et les constantes vitales (saturation en oxygène, pouls). Malgré l'observance des protocoles par les équipes, des épisodes de thromboembolisme ont lieu. Pour les patients psychiatriques il n'y a pas de recommandations officielles de prophylaxie dans un contexte de contention.

Il est connu que l'association d'un traitement antipsychotique à une immobilisation peut conduire au décès soudain de patients. Des examens post-mortem de patients contentonnés révélèrent des EP comme seule cause directe de décès. Dans une étude de 2013, tous ces patients étaient de sexe masculin et avait une moyenne d'âge de 45.2 ans (63), avec une immobilisation de 3 à 5 jours environ. Aucun facteur de risque significatif n'a été retrouvé dans ce groupe de patients et ils n'avaient pas d'antécédents de thrombose. De plus, une recherche post-mortem de mutations dans le gène codant le facteur V Leiden et la prothrombine n'a détecté aucune prédisposition génétique. Devant ces résultats, il semble que l'immobilisation joue un rôle significatif dans la pathogenèse de l'EP.

D'après des observations cliniques (64), les épisodes thromboemboliques résultant d'une immobilisation concernaient des patients immobilisés depuis plusieurs jours. Avant l'EP, les patients présentaient les symptômes suivants : tachycardie, lipothymie, oedèmes uni ou bilatéraux des extrémités, dyspnée, douleur thoracique, hyperthermie, et/ou anxiété. Les symptômes augmentaient sur plusieurs jours, se manifestant initialement par une douleur thoracique, puis par une stase circulatoire ou une douleur thoracique aiguë accompagnée de dyspnée et finalement par une soudaine perte de connaissance. Malgré la réanimation, les patients pouvaient décéder à cause d'une EP massive détectée en post-mortem. Les résultats biologiques montraient une élévation des marqueurs de l'inflammation : C-Réactive Protein (CRP), vitesse de sédimentation et D-Dimères. Ces épisodes thromboemboliques ont été rapportés chez des patients jeunes à faible risque (en dessous de 30 ans et entre 30 et 50 ans) qui souffraient d'une schizophrénie sans antécédent somatique, et ayant été contentonné. Ces épisodes ont été également observés chez des patients obèses de plus de 50 ans. Pour les patients présentant une EP confirmée par des examens biologiques, les symptômes ont disparu juste après qu'ils aient bénéficié d'un traitement par héparine. L'intérêt de reconnaître ces signes et de faire des examens biologiques pour confirmer le diagnostic afin d'instituer un traitement anticoagulant est un bénéfice évident.

Le recours aux contentions chez des patients schizophrènes peut aussi avoir lieu dans des services somatiques, par exemple dans le cas de tentatives de suicide. Les tentatives de suicide chez les patients souffrant de schizophrénie sont courantes (65,66) et les moyens employés sont généralement létaux. J'ai suivi, au cours de mon stage en psychiatrie de

liaison, un patient souffrant de schizophrénie hospitalisé en orthopédie pour de multiples fractures vertébrales suite à un accident de la voie publique. Ce patient s'était fait renverser par une voiture en marchant au milieu d'une quatre voies la nuit. En orthopédie, il présentait toujours un trouble délirant avec une agitation compromettant la consolidation de ses fractures. Une contention pour maintenir ce patient et une utilisation d'antipsychotiques ont été nécessaires. Dans son cas, il n'a pas présenté de MVTE, mais plusieurs facteurs de risque étaient présents. La thromboprophylaxie par anticoagulants et la surveillance somatique régulière ont peut-être permis de la prévenir.

Compte tenu de ces éléments, des soins préventifs et de prophylaxie devraient être promulgués à des patients contentonnés recevant des traitements antipsychotiques. La surveillance clinique devrait inclure en plus des constantes vitales toutes les heures la prise en compte de tous les signes d'une éventuelle insuffisance veineuse et des facteurs responsables de processus inflammatoires. Le dosage des D-dimères est à discuter. Pour l'équipe soignante, repérer ces signaux cliniques peut être difficile compte tenu du contexte du patient. L'expression d'une anxiété liée à une soudaine sensation de mort peut aussi résulter d'une expérience psychotique. Une approche multidisciplinaire est nécessaire pour prendre mieux en compte les signes de thrombose et faciliter l'administration d'un traitement approprié.

5.2.6. Marqueurs biologiques de la thrombogénèse chez les patients schizophrènes

La maladie schizophrénique est marquée biologiquement par une augmentation des marqueurs de thrombose (D-Dimères), une activation des thrombocytes (P-selectin), une dysfonction plaquettaire et ce même chez les patients schizophrènes naïfs de tout traitement antipsychotique.

L'équipe de Hoirisch-Clapauch propose une hypothèse physiopathologique à cette corrélation entre schizophrénie et augmentation des facteurs de la coagulation (67). Cette équipe a mené plusieurs études sur la rémission des symptômes psychotiques chez des patients souffrant de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire et soignés uniquement par WARFARINE (c'est à dire sans utilisation au long cours d'antipsychotiques).

Ils ont publié plusieurs articles expliquant les bases physiopathologiques possibles qui sous-tendraient ce phénomène de guérison de symptômes psychotiques par les anticoagulants. L'axe de recherche de cette équipe provient d'une observation : le risque de maladies veineuses thromboemboliques est augmenté chez les patients souffrant de pathologies psychiatriques, en particulier de troubles psychotiques. Ils ont posé comme hypothèse une relation entre la physiopathologie de la psychose et la tendance thrombotique chez ces patients.

Ils ont utilisé une revue de 5 cas de patients présentant des symptômes psychotiques. Ces patients ont présenté une rémission clinique psychiatrique suite à l'introduction d'un traitement anticoagulant pour un événement thromboembolique. Ces événements étaient associés à des maladies auto immunes (Anticorps circulants du Lupus, syndrome des antiphospholipides, rectocolite hémorragique), des maladies métaboliques ou des conditions particulières modifiant la coagulation (par exemple, le post-partum). Les manifestations psychotiques aiguës sont courantes dans ces maladies ou conditions physiologiques particulières (68) tout comme les épisodes de MVTE.

Ils évoquent un possible rôle d'un défaut de la voie de la coagulation dans la pathogenèse de la schizophrénie. En parallèle, ils ont remarqué une atrophie cérébrale sur les imageries cérébrales mais pas de lésions ischémiques chez les patients schizophrènes. Ils ont donc cherché un élément participant à la fois à la coagulation et à la prévention de l'atrophie cérébrale. Ils ont isolé un candidat, le Tissue plasminogen factor (tPA).

Le tPA est une molécule qui convertit le plasminogène en plasmine. La plasmine dégrade les caillots de fibrine qui sont produits lors de la coagulation. Si le tPA diminue, le caillot se maintient et oblitère le vaisseau, conduisant à une ischémie. Au contraire, si le tPA augmente, il peut causer des dommages à la barrière hémato-encéphalique et provoquer oedèmes et saignements. Le tPA est hautement exprimé dans le cortex, l'amygdale, l'hippocampe et le cervelet. Le tPA joue aussi un rôle, conjointement avec la plasmine, dans l'activation des récepteurs NMDA : ils permettent la libération de neurotrophines et de dopamine. Ils permettent aussi le clivage des neurotrophines (pro-BDNF). Le rôle du tPA est essentiel dans la plasticité cérébrale et les fonctions cognitives, qui sont deux entités atteintes dans la schizophrénie. Le tPA possède 3 inhibiteurs principaux : le PAI-1, le PAI-2 et la

neuroserpine. La *figure 1* extraite de l'article de Hoirsch-Clapauch et al. résume le fonctionnement du tPA. La légende est traduite en français.

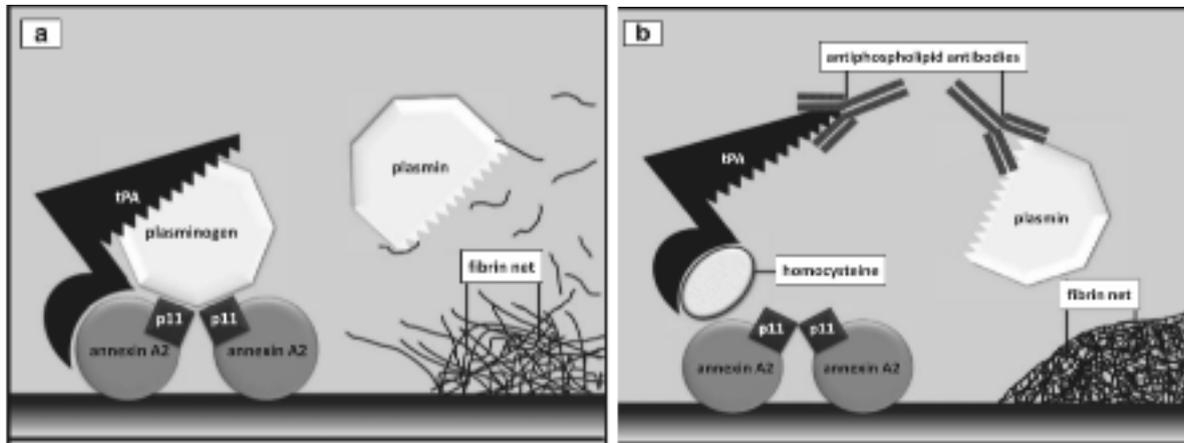


Figure 1 (Hoirsch-Clapauch et al., 2012) : (a) le plasminogène (*plasminogen*) et le tPA doivent se lier à l'hétérotétramère formé par les deux molécules de p11 et les deux molécules d'annexine A2 (*annexin A2*) pour créer la plasmine (*plasmin*). (b) les anticorps antiphospholipides (*antiphospholipid antibodies*) et l'homocystéine (*homocysteine*) inhibent la protéolyse et la fibrinolyse induites par le tPA. (67) (*fibrin net* = réseau de fibrine)

Le taux de tPA est faible chez les patients schizophrènes. Dans une étude de 2014, la même équipe relève que les conditions qui inhibent le tPA chez ces patients sont l'hyperinsulinémie (44% vs 11% chez les contrôles), l'hypertriglycémie (29% vs 11%), l'hyperhomocystéinémie (27% vs 6%), les anticorps antiphospholipides (30% vs aucun) et la présence du plasminogen activator inhibitor PAI-1 (69). Ce faible taux de tPA peut avoir un rôle dans les symptômes psychotiques. En effet, le tPA participe aux fonctions cognitives en remodelant les synapses. En cas de baisse du tPA, on peut craindre un déclin cognitif, déclin qui peut précéder le début de la psychose dans la schizophrénie jusqu'à une décennie. De son côté, l'hyperhomocystéinémie déclenche une cascade d'interaction via le tPA conduisant à la sévérité des symptômes négatifs de la schizophrénie. Le taux faible de tPA dans la schizophrénie peut aussi être impliqué dans des comorbidités cliniques fréquentes de cette pathologie psychiatrique notamment le risque cardiovasculaire et les événements thrombotiques. Il peut aussi provoquer des complications lors de la grossesse (restriction de croissance intra-utérine, prématurité) qui sont documentées chez les patientes schizophrènes (70). Au niveau des hypothèses physiopathologiques de la schizophrénie, la faible activité du tPA peut être impliquée dans l'hypothèse "neuropile". La neuropile est présente dans les régions cérébrales préfrontale, de l'hippocampe et du thalamus. Son atrophie conduit à une

dysfonction cognitive et est secondaire à un manque de neurotrophine, dont l'activation est médiée par le tPA. La faible activité du tPA pourrait également jouer un rôle dans l'hypothèse de la réduction de l'activité du récepteur NMDA (qui joue un rôle dans la plasticité synaptique) et dans l'hypothèse dopaminergique (le tPA potentialise la libération de dopamine dans le noyau accumbens).

Réciproquement, on peut constater que les interventions qui améliorent les symptômes psychotiques ont un effet positif sur le taux de tPA. La réduction des taux de glucose et d'insuline par exercice aérobique et diète restreinte en carbohydrates (71) ou la prise d'Omega 3 et d'ocytocine, qui améliorent les symptômes psychotiques ou préviennent l'apparition d'une schizophrénie, augmentent en parallèle le taux de tPA. La WARFARINE (anticoagulant anti-vitamine K) aurait un effet positif sur le tPA et, dans la revue des 5 cas de patients (72), aurait peut-être un effet positif sur les symptômes psychotiques. L'activité du tPA semble être le dénominateur commun de nombreux processus intervenant dans les symptômes psychotiques et les déficits cognitifs, mais on peut se demander s'il s'agit d'un lien manquant ou d'un facteur concomitant.

L'homocystéine est un autre facteur présent de façon plus élevée chez les patients schizophrènes (73). Son rôle exact dans la schizophrénie n'est pas clair, de multiples hypothèses ont été avancées. Les principales sont une atteinte du système glutamatergique au niveau des récepteurs NMDA, ou une dégradation de l'ADN et des processus d'apoptose, ces deux phénomènes jouant probablement un rôle dans la pathogenèse de la schizophrénie (74). En parallèle, l'hyperhomocystéinémie peut jouer un rôle dans l'augmentation du risque cardiovasculaire et thromboembolique (63). Les hypothèses proposées pour expliquer le rôle de l'hyperhomocystéinémie dans la genèse de l'athérosclérose et de la MVTE sont l'effet toxique de l'homocystéine sur l'endothélium vasculaire, la cascade de la coagulation et les cellules effectrices de la coagulation. L'élévation des taux d'homocystéine peut être le résultat d'un déficit en acide folique, vitamine B6 et vitamine B12 dont le rôle dans le métabolisme cellulaire et les étapes de multiplication cellulaire est connu. Des procédés récents sont en cours d'évaluation pour diminuer l'homocystéine, par exemple la prescription d'acide folique, de vitamine B6 et de vitamine B12. La diminution du taux d'homocystéine de 3 mmol/L contribuerait à la diminution du risque de thromboses veineuses profondes

jusqu'à 25% (75). Si les résultats se confirment, ce serait une alternative peu onéreuse et peu risquée, avantageuse pour une prise en charge en milieu psychiatrique.

Une autre piste pour soigner les troubles de la coagulation chez les patients schizophrènes serait la prescription de statines ou de fibrates. En effet, les troubles de la coagulation chez ces patients sont dus à la fois à une hypofibrinolyse et une hypercoagulabilité (76). Une méta-analyse de 2008 pose l'hypothèse qu'un traitement par statines ou fibrates qui augmentent le HDL-C réduirait ainsi l'hypercoagulabilité chez ces patients et in fine serait protecteur contre les MVTE.

Les patients souffrant de schizophrénie présentent donc, même naïfs de tout traitement, un sur-risque de maladie thromboembolique. Ce risque augmenté de MVTE parmi les patients souffrant de schizophrénie et recevant des antipsychotiques persiste malgré le contrôle de l'IMC et des autres facteurs cliniques (67).

5.2.7. Prévention de la MVTE chez les patients schizophrènes

Un article de 2011 (77) propose un algorithme de prédiction du risque de MVTE, le QThrombosis. Ce modèle prédictif prend en compte les facteurs de risque connus de MVTE et également la prise d'antipsychotiques. La schizophrénie en elle-même n'y est pas reconnue en tant que facteur de risque.

En 2012, un article a proposé des recommandations pour les patients hospitalisés en psychiatrie pour prévenir les épisodes de MVTE (20). Ces recommandations prennent en compte les facteurs de risque présents dans la population des patients psychiatriques, patients schizophrènes compris. Gaertner y fait référence dans sa conférence de 2014. Elles sont présentées dans les tableaux ci-dessous, extraits de l'article de McInerney et al. (20) et traduits en français (*Tableau 4 et Tableau 5*). Les tableaux originaux sont en annexe 3.

score de McInerney et al. (2012) (traduction française)

Tableau 4 : score de facteurs de risque de thromboembolisme veineux chez les patients hospitalisés en psychiatrie avec une mobilité réduite	Tableau 5 : Recommandations de prévention de thromboembolisme veineux selon le score
<p><i>2 points si :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents de MVTE - Cancer (actif / en cours de traitement) - âge >75 ans - infection aiguë (sepsis, infection respiratoire) <p><i>1 point si :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - immobilisation (paralysie des membres inférieurs, contention physique > 8h, catatonie) - hormonothérapie (contraception orale, hormonothérapie de substitution) - obésité (IMC >30) - âge 60-74 ans - insuffisance veineuse - déshydratation - thrombophilie - traitement antipsychotique 	<p><i>risque faible 0-3 points :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - exercices physiques réguliers (mobilisation des membres inférieurs) - hydratation suffisante - bas de contention <p><i>risque intermédiaire 4-7 points</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - idem que les mesures pour le risque faible - introduction d'un traitement prophylactique par héparine de bas poids moléculaire faible dose <p><i>risque élevé 8 points</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - idem que les mesures pour le risque faible - introduction d'un traitement prophylactique par héparine de bas poids moléculaire forte dose

5.2.8. Episode psychotique secondaire à une MVTE

Dans un article de 2019 (78), les auteurs décrivent un cas de patient de 68 ans ayant fait une EP qui s'est initialement présentée sous la forme de symptômes psychotiques aigus. Ce patient présentait une maladie de Parkinson. Il a d'abord été hospitalisé en psychiatrie suite à l'apparition d'un comportement agressif et d'hallucinations. Après 3 jours d'hospitalisation, il a brutalement présenté une dyspnée puis un arrêt cardiaque. En réanimation, les examens complémentaires (scanner thoracique, échographie cardiaque transthoracique) ont permis de conclure à une EP. La prise en charge thérapeutique par thrombolyse et anticoagulant a permis d'améliorer l'état clinique somatique du patient. Une amélioration des symptômes psychotiques a également été observée, sans introduction d'un traitement psychotrope.

L'intérêt de cette étude est de montrer la présentation initiale possible d'une EP ou d'une TVP par des symptômes psychiatriques (délires, angoisse, agitation, hallucination).

5.3. Discussion de la revue de la littérature

La littérature actuelle concernant la schizophrénie et les maladies veineuses thromboemboliques est dominée par l'association entre antipsychotiques et MVTE. Les facteurs de risque connus de MVTE sont présents chez les schizophrènes. Pour certains de ces facteurs, leur incidence est plus grande dans cette population en comparaison de la population générale. Ainsi, l'immobilisation est favorisée par de nombreux facteurs présents chez ces patients tels que la sédation induite par les traitements, la contention physique ou la catatonie. Le surpoids entraîné par le syndrome métabolique secondaire aux antipsychotiques ou chez les patients naïfs de traitement favorise également les MVTE.

Les liens entre schizophrénie et MVTE sont complexes et ne se résument pas à un effet secondaire de la prise en charge de la schizophrénie. Les études sur les marqueurs biologiques suggèrent que ces deux entités pourraient être l'expression d'une même pathologie systémique, même si des recherches futures doivent encore le confirmer.

Les limites de cette revue sont le choix des mots-clés qui restreint les résultats à des articles abordant obligatoirement la schizophrénie et la maladie veineuse thromboembolique. L'ajout des troubles de la coagulation permet d'élargir aux marqueurs biologiques et d'ouvrir des perspectives sur un lien inverse entre MVTE et schizophrénie.

Cette revue n'a retrouvé qu'un seul article d'épisode psychotique secondaire à une MVTE, ce qui semble peu cohérent avec la littérature actuelle. Une explication possible est que les symptômes psychotiques secondaires à des maladies somatiques (dont les MVTE) ne sont pas désignés sous le terme de schizophrénie mais par des termes plus généraux comme symptômes neuropsychiatriques. Comme le cas du patient de cette étude, les symptômes psychotiques sont souvent aigus et ne mènent donc pas à un diagnostic de schizophrénie ou de psychose chronique (>6 mois d'évolution). L'intérêt de ce lien entre psychose et maladies veineuses thromboemboliques est de montrer que le changement de comportement des patients, notamment les patients présentant une démence ou un trouble psychiatrique

psychotique, peut être une alerte de complications somatiques avant ou à la place d'une plainte sur les symptômes physiques (dyspnée, douleur thoracique).

Les patients schizophrènes ont un risque de suicide élevé, les tentatives de suicide utilisant aussi des moyens potentiellement létaux et laissant de graves séquelles : précipitation de hauteur ou sous des véhicules, pendaison, armes à feu. Les fractures des membres inférieurs ou de la colonne vertébrale sont courantes dans ces situations et sont connues, en plus de l'immobilisation et du traitement psychotrope potentiellement utilisé pour apaiser la crise suicidaire, pour augmenter le risque de développer une MVTE. Pourtant aucune description de cas dans cette revue de la littérature n'évoque de patient schizophrène ayant été hospitalisé en soins somatiques suite à une tentative de suicide violente et ayant présenté un épisode de MVTE. L'hypothèse est que ces patients présentent dans ces circonstances les facteurs de risque connus de MVTE et reçoivent une thromboprophylaxie et une surveillance adéquates.

Les cancers ne sont pas particulièrement relevés chez les patients schizophrènes, ce qui interroge puisque ces patients ont un pourcentage d'addiction au tabac plus élevé que celui de la population générale, addiction connue comme facteur de risque de nombreux cancers (poumon, sein, vessie). Plusieurs études épidémiologiques chez les patients schizophrènes ont relevé une incidence plus faible qu'attendue de cancer en général, et de cancer du poumon en particulier, ce qui suggère que la schizophrénie pourrait offrir une certaine protection (79–81). Ces résultats sont observables chez les parents et les adelphe des patients schizophrènes qui présentent aussi une diminution de l'incidence des cancers en comparaison avec la population générale (82).

Dans chaque partie, des mesures préventives ont été évoquées, notamment la surveillance biologique et clinique à l'introduction des antipsychotiques et la surveillance clinique voire la prophylaxie en cas de contention ou de syndrome catatonique. L'utilité de la prescription de statines, de fibrates, d'une vitaminothérapie B6 ou d'Oméga 3 pour prévenir les MVTE et les symptômes psychotiques n'est encore qu'une hypothèse qui demande à être confirmée dans des études prospectives. Les articles sur la prévention de la MVTE chez les patients schizophrènes sont rares et aucun des deux articles obtenus dans cette revue de la littérature n'est spécifique à cette population. Comme le rappelle Gaertner dans sa conférence de 2014

(5), les recommandations officielles de prophylaxie sont les mêmes que pour les patients hospitalisés en général. Les recommandations proposées par l'article de 2012 (20) permettent d'avoir une conduite à tenir pratique plus spécifique de la population psychiatrique.

Cette revue de la littérature va permettre dans la seconde partie de cette thèse de guider les observations sur les cas de patients souffrant de schizophrénie pris en charge pour une maladie veineuse thromboembolique au CHU de Nantes en 2018.

2ème partie : étude rétrospective observationnelle au CHU de Nantes

1. Introduction

En France, l'incidence annuelle des maladies veineuses thromboemboliques (MVTE), incluant la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), est de 1 à 2 pour 1000 dans la population générale (83). Parmi les personnes ayant fait un épisode de MVTE, environ 5% présentent une récurrence dans l'année ayant suivi le premier épisode de MVTE, avec un taux de récurrence significativement plus élevé chez les patients ayant présenté une EP que ceux ayant présenté une TVP. Jusqu'à 10% de ces patients décèdent dans l'année suivant l'épisode de MVTE (83). Les facteurs de risque de MVTE sont l'âge, l'immobilisation, l'obésité, les maladies auto-immunes, l'insuffisance cardiaque, les fractures des membres inférieurs, la chirurgie, le diabète, le péri-partum, les antipsychotiques, la contention et les cancers(13).

Comme nous l'avons vu dans la première partie, les patients souffrant de schizophrénie présentent plusieurs de ces facteurs de risque. Dans d'autres pays (Etats-unis, Taiwan), des études de cohorte ont été menées et ont montré une incidence plus importante des épisodes de MVTE chez les personnes souffrant de schizophrénie(13). En France, aucune étude n'a, à notre connaissance et après revue de la littérature, abordé ce sujet de l'incidence des MVTE chez les patients schizophrènes.

L'objectif principal de ce travail est d'étudier l'incidence des épisodes de MVTE chez les patients schizophrènes à Nantes (France). Les objectifs secondaires sont d'étudier les potentiels facteurs favorisant les MVTE chez ces patients et d'observer la clinique et la prise en charge de ces patients dans ce contexte pour comprendre les liens entre ces deux pathologies.

2. Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective transversale observationnelle sur dossiers médicaux.

La population cible est l'ensemble des patients schizophrènes ayant fait une maladie veineuse thromboembolique en France. La population source est l'ensemble des patients schizophrènes ayant une cotation CIM 10 dans leur dossier médical informatisé au CHU de Nantes pour au moins un épisode de maladie veineuse thromboembolique en 2018.

Les critères d'inclusion sont :

- au moins un épisode de MVTE côté en 2018 (I869) dans le dossier informatisé Millenium au CHU de Nantes.
- un diagnostic de schizophrénie côté F20.0 (CIM 10) sur l'ensemble du dossier informatisé Millenium.

Les critères d'exclusion sont:

- à la lecture des dossiers informatisés après sélection par les cotations, exclusion des dossiers n'ayant pas de justification clinique (courrier médical, observation) confirmant le diagnostic de schizophrénie.

Le recueil des données est fait initialement par un médecin de santé publique du département d'information médicale du CHU de Nantes à partir des dossiers informatisés (Millenium). Ce recueil a été effectué en juin 2019.

Le nombre total de patients schizophrènes suivis au CHU de Nantes en 2018 est aussi relevé pour permettre le calcul de l'incidence de la MVTE dans cette population.

Les noms de patients sont relevés dans un tableur excel avec leur IPP pour pouvoir accéder à leur dossier. La date de l'événement thromboembolique est relevée. Les données sont ensuite anonymisées.

Les données relevées dans ces dossiers sont les facteurs de risque connus ou potentiels de MVTE chez ces patients : la présence d'un surpoids, l'âge, le sexe, la présence de maladies cardiovasculaires, la présence d'une maladie auto-immune, une potentielle néoplasie, les

autres comorbidités psychiatriques et somatiques, le tabac, les addictions, l'état clinique psychiatrique au moment de la MVTE, la prise d'antipsychotiques, la prise d'antidépresseurs, les modifications de traitement psychotropes concomitantes à la MVTE, une potentielle grossesse, une immobilisation, un voyage ou une chirurgie récents.

L'état clinique psychiatrique des patients au moment de l'épisode de MVTE ou autour de cet épisode est observé. Un cas est présenté en détail.

La prise en charge de ces patients est relevée : le lieu du diagnostic de MVTE, la localisation de la MVTE, les traitements anticoagulants préventifs ou curatifs administrés, les consultations en psychiatrie de liaison.

Le score proposé par McInerney et al. (20) (annexe 4; *Tableau 4 et Tableau 5*) est calculé pour chaque patient.

Les statistiques sont réalisées à l'aide d'un tableur excel et d'un site internet <http://biostatgv.sentiweb.fr/>. Un descriptif de l'échantillon est fait en calculant la médiane et l'écart interquartile pour les variables continues et la fréquence et le pourcentage pour les variables catégorielles.

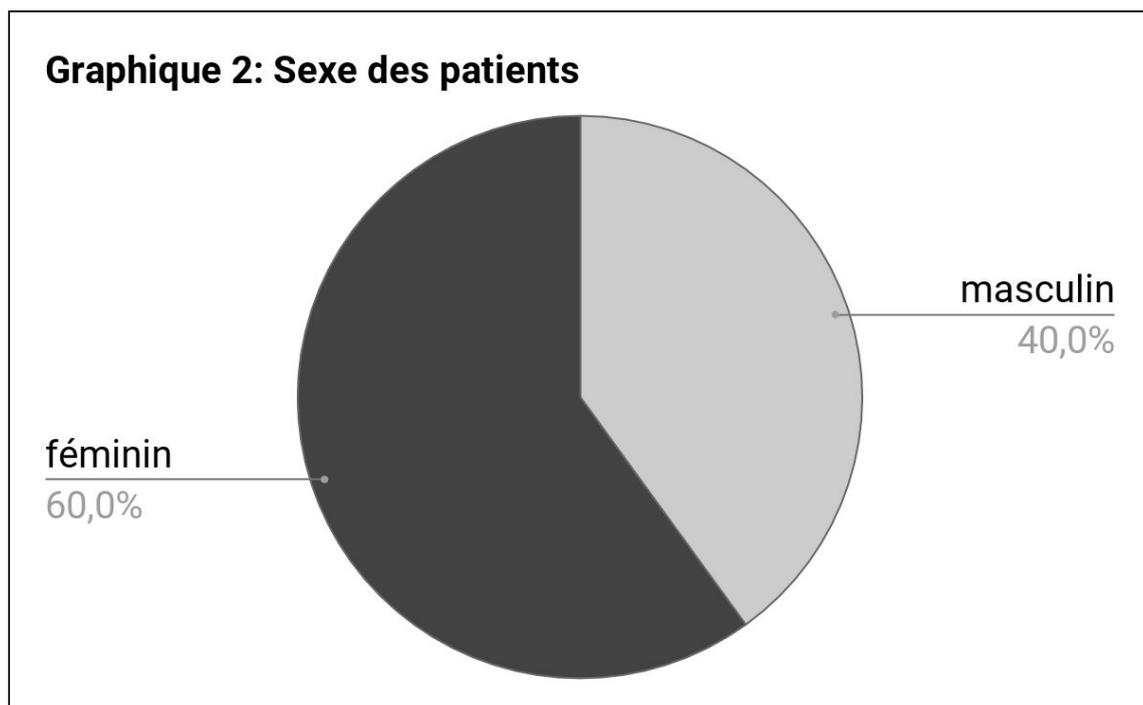
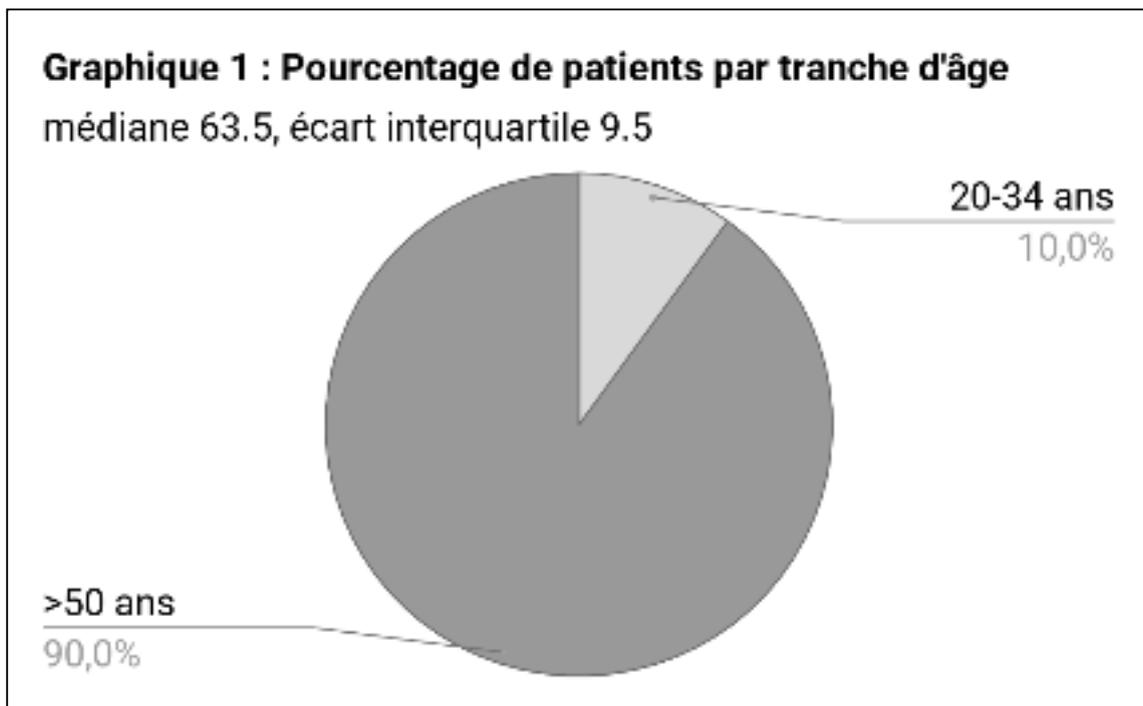
L'association entre variables catégorielles (prise d'antipsychotiques et présence de maladies cardiovasculaires; prise d'antipsychotiques et présence d'un surpoids) ont été testées par tableau de contingence et test exact de Fisher.

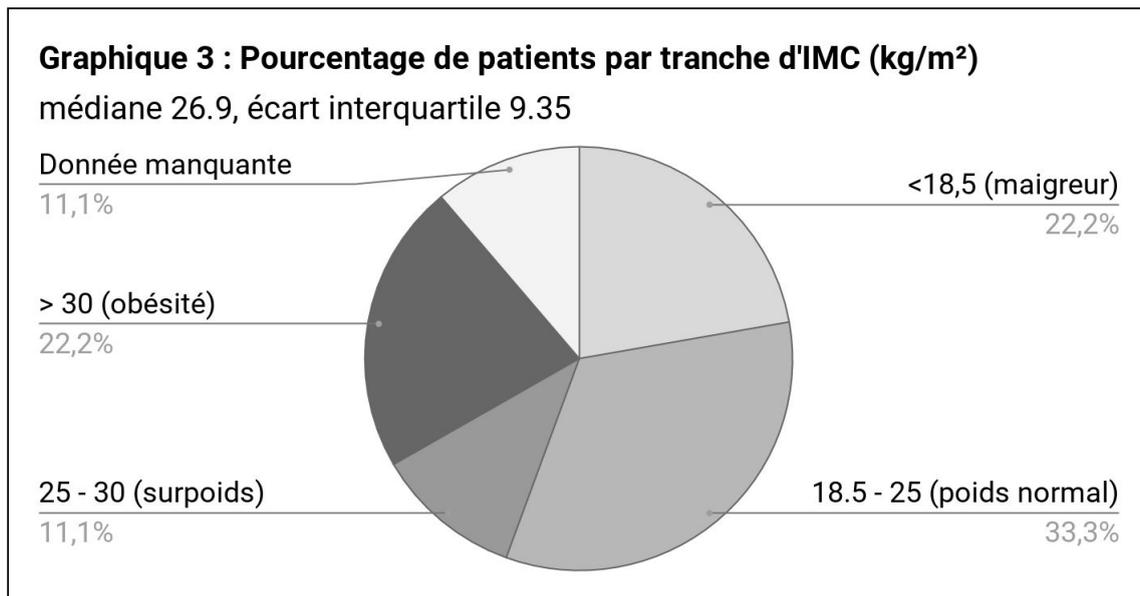
3. Résultats

1098 patients avec un diagnostic de type F20.0 ont été pris en charge au CHU de Nantes sur l'année 2018. L'analyse des codes CIM10 a relevé 14 patients parmi les diagnostics de type F20.0 ayant présenté au moins un diagnostic de MVTE en 2018. Une patiente a présenté deux épisodes la même année. Après lecture des dossiers sur le logiciel Millenium du CHU de Nantes, 10 patients correspondaient correctement au codage. Les 4 patients exclus ne présentaient pas de diagnostic de schizophrénie mais des symptômes psychotiques sans précision dans des contextes de confusion.

L'incidence des épisodes de maladie veineuse thromboembolique en 2018 au CHU de Nantes chez les patients avec une cotation F20.0 est de 1,37% (15/1098) avant vérification des dossiers et exclusion des erreurs de cotations et de 1% après correction.

Les caractéristiques des 10 patients sont présentées dans les graphiques (1-7) et tableaux (6-9) ci-dessous.





3.1. Comorbidités somatiques et psychiatriques

Tableau 6:

Comorbidités somatiques	nombre de patients (fréquence en pourcentage)
Maladie cardiovasculaire	6 (60%) (2 données manquantes)
HTA	5 (50%)
Dyslipidémie	5 (50%)
Maladie auto-immune *	2 (20%) (1 donnée manquante)
Néoplasie **	2 (20%)
Autres***	5 (50%) (1 donnée manquante)
aucune comorbidité somatique	1 (10%)

* maladie de Biermer, thyroïdite d'Hashimoto, rosacée. ** néoplasie rénale, cancer du sein. ***Les comorbidités somatiques "autres" : insuffisance rénale sur néphropathie interstitielle, hypertrophie bénigne de la prostate, hypothyroïdie, pancréatite chronique, état d'anasarque, gastrite chronique, polype colique, syndrome vertigineux, ulcération cornéenne, rhinite chronique, fibrome utérin.

Tableau 7.1

	nombre de patients (fréquence en pourcentage)
Comorbidités psychiatriques (autres que schizophrénie)	4 (40%) (1 donnée manquante)
trouble bipolaire	1 (10%)
syndrome dépressif caractérisé	3 (30%)
trouble grave de la personnalité	1 (10%)
syndrome démentiel	1 (10%)

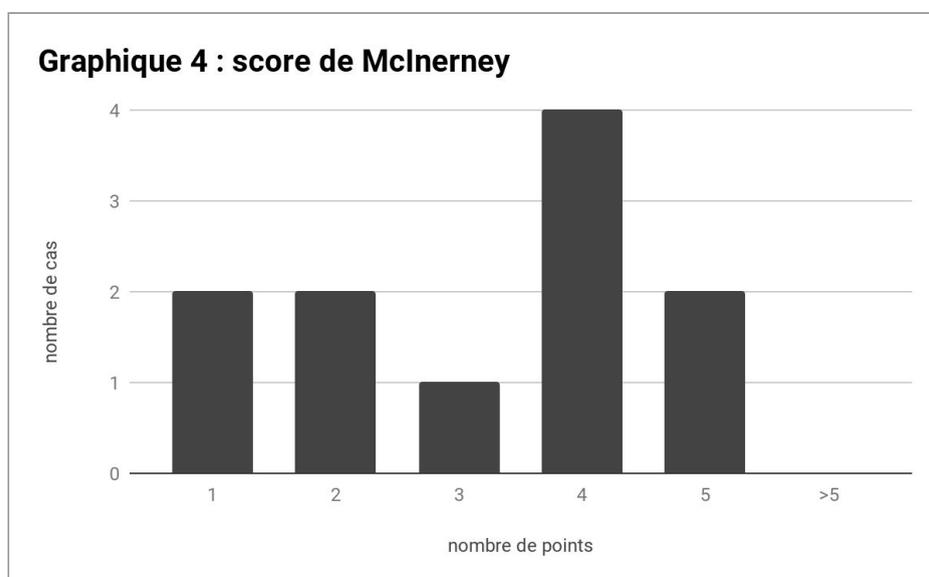
Tableau 7.2

Comorbidités addictives (substances)	nombre de patients (fréquence en pourcentage)
tabac	4 (40%)
autres*	2 (20%)

*alcool, cannabis.

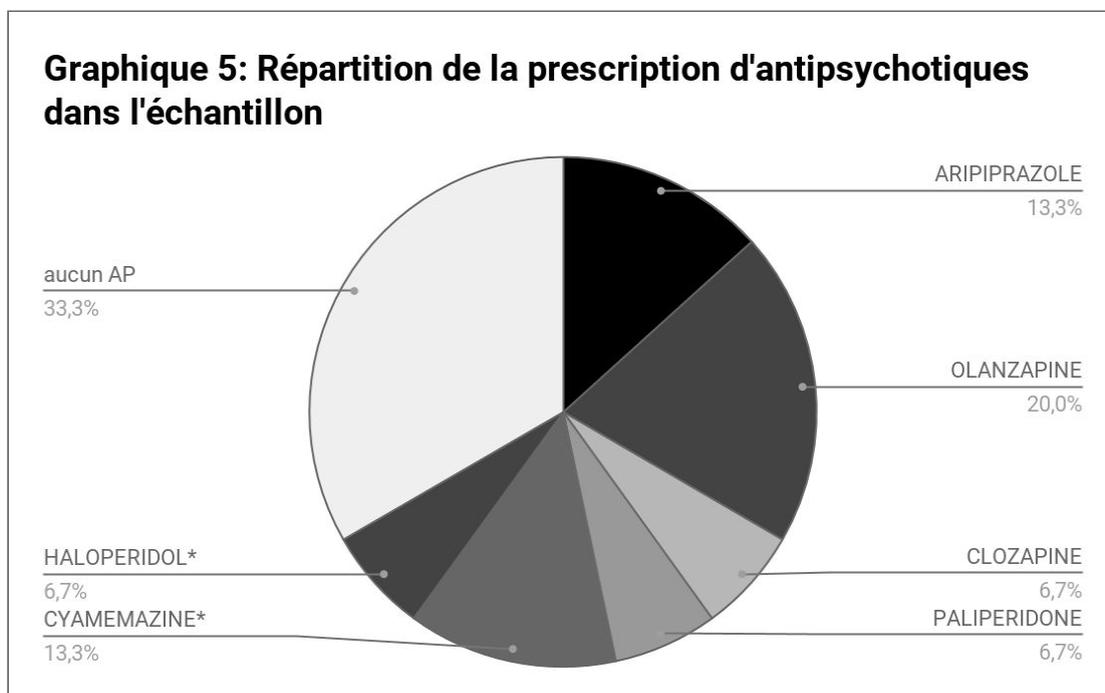
Parmi ces patients, 4 au moins étaient isolés sur le plan social dont 3 étaient en rupture de suivi médical.

3.2. Score de McInerney (20)



Pour 5 épisodes de MVTE, les patients présentaient un risque faible (0-3 points) au moment de l'épisode et pour 6 épisodes de MVTE, les patients présentaient un risque intermédiaire (4-7 points). Aucun ne présentait de risque élevé (>8 points).

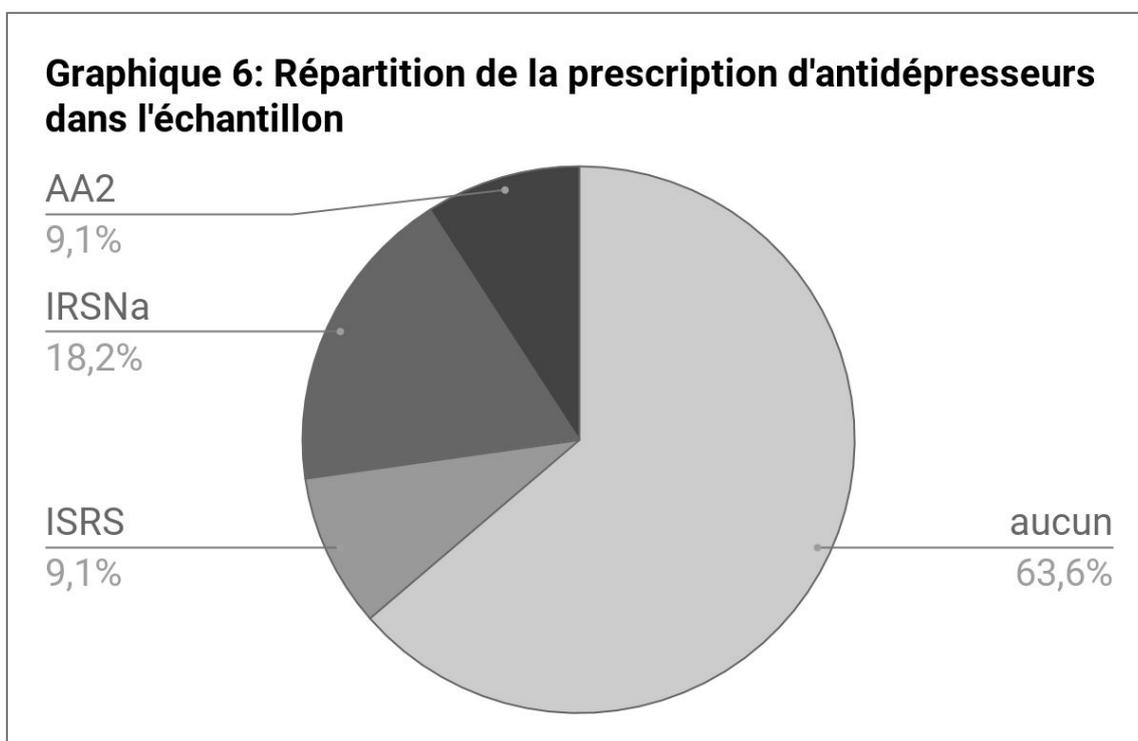
3.3. Caractéristiques cliniques et thérapeutiques concomitantes à l'épisode de maladie veineuse thromboembolique



*les AP1G (Cyamémazine et Halopéridol) étaient systématiquement prescrits en association avec un AP2G dans l'échantillon. Aucun patient n'a reçu uniquement un AP1G au moment de l'épisode de MVTE.

70% des patients recevant un traitement AP dans l'échantillon avaient un traitement par AP2G et 30% recevaient de l'OLANZAPINE (graphique 5). Parmi les épisodes de MVTE, les deux épisodes chez une patiente en 2018 ont été précédé d'une modification du traitement: introduction d'OLANZAPINE 15 mg et d'ARIPIPRAZOLE 10mg 30 jours avant le premier épisode, introduction d'OLANZAPINE injection retard 405mg/4semaines et de VENLAFAXINE 225mg deux jours avant pour le second. Chez un autre patient, la CLOZAPINE avait été introduite un mois avant l'épisode d'EP (posologie de 300mg depuis deux jours). Aucune autre modification ou introduction de traitement psychotrope n'est

relevé dans les dossiers des patients dans le mois précédant les épisodes de MVTE. La répartition de la prescription d'antidépresseurs est présentée dans le *graphique 6*.



Les épisodes veineux thromboemboliques de 2018 chez ces patients étaient des embolies pulmonaires (9 cas/11 épisodes) et des thromboses veineuses profondes (2 cas/11 épisodes). Un patient a présenté une thrombose de la veine efférente de sa fistule artério-veineuse (veine céphalique anté-brachiale) mise en place pour sa dialyse (1cas/11 épisodes). Une patiente a présenté une thrombose veineuse superficielle du membre inférieur gauche sans extension au réseau profond (1cas/11 épisodes). 2 cas de TVP étaient associés à une EP et 6 cas d'EP n'étaient pas associés à une TVP.

Les épisodes de MVTE sont majoritairement (10 cas /11 épisodes soit 90.9%) découverts sans plainte physique du patient pouvant évoquer directement un épisode thromboembolique veineux et sont découverts durant les investigations à but diagnostiques (imagerie médicale). 4 épisodes de MVTE sont attribués comme secondaires à une immobilisation (3 chutes avec immobilisation prolongée, une clinophilie). 2 épisodes sont attribués comme secondaires à un traumatisme (un polytraumatisme secondaire à une défenestration et des automutilations; un traumatisme par brûlure au 3è degré sur 20% du corps). 2 épisodes sont attribués à une néoplasie sous jacente (cancer du rein, cancer du sein) et un épisode est possiblement

secondaire à une néoplasie en cours d'investigation car découverte d'un syndrome occlusif (résultats non disponibles dans le dossier Millenium).

L'état clinique psychiatrique des patients s'est modifié dans 55.5% (6 épisodes sur 11) des cas. Une patiente présentait un trouble de la conscience sans décompensation psychiatrique, elle est décrite dans l'observation comme "somnolente et avachie". Les autres patients ont présenté des symptômes psychiatriques variables : augmentation de l'anxiété, crise suicidaire, recrudescence de symptômes délirants, une instabilité psychomotrice ou au contraire une clinophilie.

La patiente ayant présenté deux épisodes côtés en 2018 a présenté une symptomatologie psychiatrique différente pour chaque épisode : pendant le premier épisode, elle a présenté une recrudescence anxieuse et une instabilité psychomotrice sans plainte douloureuse vis à vis de la thrombose veineuse superficielle découverte en même temps; pendant le second épisode, elle a changé de comportement les deux jours précédant l'apparition des symptômes d'EP, avec un ralentissement psychomoteur, un repli, une clinophilie puis l'angoisse a été le premier symptôme ayant guidé vers un problème somatique. Le cas de cette patiente est décrit en détail en annexe (annexe 4).

Un autre patient de 33 ans a présenté une décompensation psychotique brutale avec crise suicidaire juste avant la découverte fortuite de l'embolie pulmonaire : il s'est automutilé profondément au niveau des parties génitales puis s'est défenestré, ce qui a provoqué un grave polytraumatisme (multiples fractures des membres inférieurs). C'est pendant le bilan des fractures que l'embolie pulmonaire a été découverte. La chronologie des faits (EP et traumatisme) n'est pas certaine.

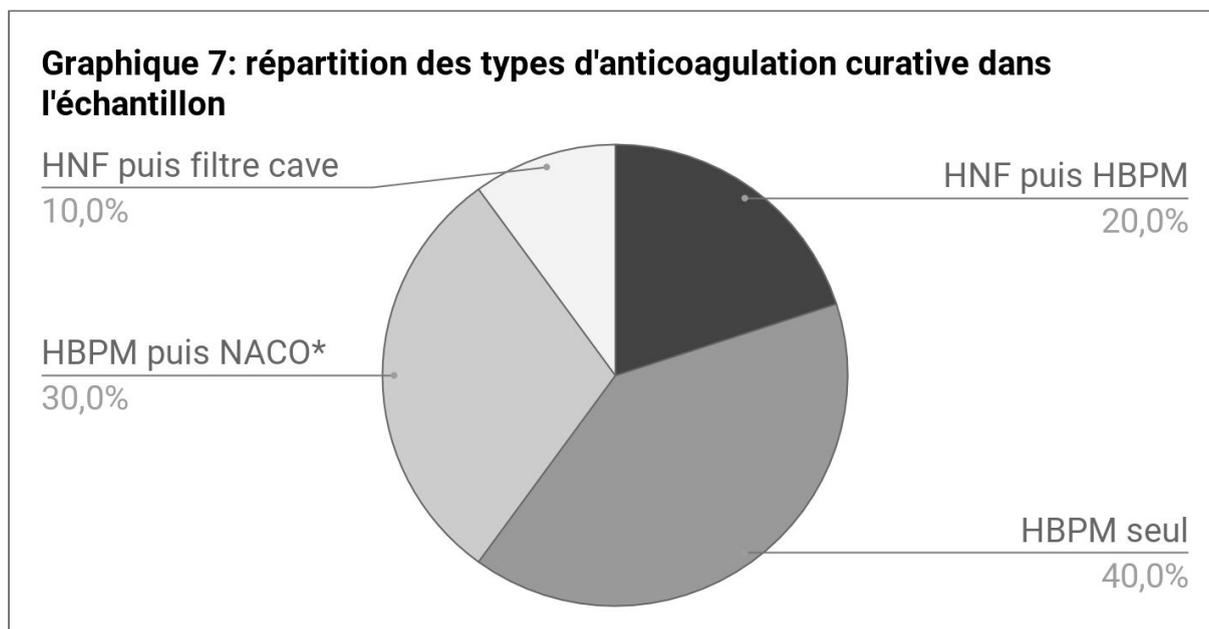
3.4. Prise en charge de l'épisode de MVTE

Le lieu du diagnostic était en service de MCO 9 fois (81.8% des cas) et en service de psychiatrie 2 fois (pour la même patiente) (18.2% des cas). 3 patients hospitalisés en MCO ont bénéficié d'au moins un passage de la psychiatrie de liaison (30% des patients).

Aucun patient n'avait reçu d'anticoagulation préventive ou de bas de contention.

Le diagnostic a été confirmé par angioscanner pour 4 épisodes d'EP sur 9. Les 5 autres épisodes d'EP ont été fortement suspectés sans confirmation définitive sur des scanners thoraciques. Pour 4 épisodes sur 11, un écho doppler a été effectué pour rechercher une TVP ou une extension au réseau veineux profond d'une thrombose veineuse superficielle.

100% des épisodes ont été traité par anticoagulation curative après diagnostic de la MVTE. L'observance n'a été questionnée chez aucun patient. Les traitements anticoagulants curatifs prescrits sont présentés dans le *graphique 7*.



Sur l'ensemble de leur dossier médical sur Millenium, 3 patients ont fait 2 épisodes de MVTE et 3 n'en ont fait qu'un seul. Pour 4 patients, les données n'étaient pas disponibles pour cette information. Une patiente a fait un épisode dans l'année ayant suivi le premier épisode (10% des patients de l'échantillon).

3.5. Association entre comorbidités cardiovasculaires et traitement antipsychotique

A. Hypothèse nulle : les maladies cardiovasculaires et la prise d'antipsychotiques de 2^e génération sont deux variables indépendantes.

Tableau de contingence (**Tableau 8**) :

	AP2G	Pas d'AP
MCV	3	2
pas de MCV	2	0 (3 données manquantes)

test exact de Fisher : p-value = 0.464

B. Hypothèse nulle : le surpoids et la prise d'AP2G sont deux variables indépendantes.

Tableau de contingence (**Tableau 9**) :

	AP2G	pas d'AP
surpoids (IMC > 25)	3	2
IMC normal ou bas	1	3 (1 donnée manquante)

test exact de Fisher: p-value = 0.524

4. Discussion

4.1. Principaux résultats

Nos résultats montrent que les patients ayant une cotation F20.0 (schizophrénie) dans leur dossier médical à Nantes en 2018 ont une incidence 10 fois plus élevée de MVTE que la population générale (1% vs 1 pour 1000). En comparaison, l'étude de Hsu et al.(13) conclut à un HR de 2.02 (95 CI : 1.52-2.70) pour la TVP et 1.99 (95 CI: 1.21-3.27) pour l'EP. Cette étude avait été menée sur une population plus large (données de l'assurance maladie de Taiwan qui couvrait 99% des habitants).

Dans notre étude, les sujets schizophrènes présentent certains facteurs de risque de MVTE connus dans la population générale, notamment un âge élevé (90% des sujets avaient plus de 50 ans), des immobilisations (secondaires au traitement, à la pathologie schizophrénique ou accidentelles) et une obésité (22.2% des sujets). 2 patients au moins présentaient une néoplasie (20%). L'événement thromboembolique a été découvert de façon fortuite chez ces patients, lors d'un bilan d'extension de la maladie néoplasique. Les sujets n'exprimaient pas de plainte somatique pouvant évoquer une EP. Pour une autre patiente, c'est l'épisode de MVTE qui va faire évoquer une possible néoplasie sous-jacente et permettre de remettre en place un suivi médical.

A l'inverse, les facteurs prédisposants à la MVTE tels que la grossesse, le post-partum, les traitements hormonaux, les maladies inflammatoires chroniques intestinales, le syndrome néphrotique, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, une voie veineuse centrale sont absents chez nos sujets. La thrombophilie constitutionnelle ou acquise n'est pas non plus retrouvée car aucun bilan étiologique n'a été fait chez ces sujets. Pourtant, un patient âgé de 31 ans n'avait aucun facteur de risque de MVTE excepté le polytraumatisme suite à sa tentative de suicide, dont la chronologie n'est pas claire (EP précédent ou résultant de ce traumatisme).

Hormis ce patient, les autres (90%) présentaient des comorbidités somatiques, avec en premier lieu les maladies cardiovasculaires (60%) suivies des maladies auto-immunes (20%). Seulement 40% des patients étaient consommateurs réguliers de tabac, contrairement aux

60% retrouvés dans la littérature pour cette population (22) mais ce chiffre reste élevé par rapport à la population générale (24% de fumeurs en 2018) (84).

Un tiers des patients de notre étude ont fait plusieurs épisodes de MVTE. La patiente en ayant fait deux la même année avait pourtant reçu un traitement anticoagulant adapté pendant 6 mois après la thrombose veineuse superficielle. 10% des patients (1 patient/10) ayant fait une MVTE en 2018 ont refait un épisode la même année, ce qui semble concordant avec les 5% de la population générale ayant fait un épisode de MVTE et qui récidivent dans la même année. Les données ne sont pas disponibles pour les autres épisodes de MVTE des patients en ayant fait plusieurs, la date est inconnue et on ne peut pas les intégrer au calcul de pourcentage.

Des facteurs de risque spécifiques aux patients schizophrènes sont confirmés par notre étude. Ainsi, 50% des sujets recevaient un traitement antipsychotique au moment de l'épisode de MVTE. Parmi eux, 70% recevaient un AP2G avec en tête l'OLANZAPINE (30%) puis la CLOZAPINE, l'ARIPRAZOLE et la PALIPERIDONE. Ces résultats sont en accord avec l'analyse pharmaceutique de SCHMIDLIN qui montrait une augmentation possible du risque sous ces antipsychotiques. Dans notre étude, l'OLANZAPINE est un antipsychotique à surveiller au même titre que la CLOZAPINE. La chronologie entre augmentation et introduction d'un AP et les épisodes de MVTE est mise en valeur dans notre étude, puisque pour 3 épisodes, on retrouve une modification (introduction d'OLANZAPINE, introduction d'une IMR d'OLANZAPINE, introduction de CLOZAPINE) dans les jours à semaines précédents. Toutefois, nous notons que 50% des patients ne recevaient aucun traitement antipsychotique. Parmi ces patients ne recevant pas de traitement, 3 étaient en rupture de suivi médical et psychiatrique (30%).

Sur le plan psychiatrique, la principale comorbidité était le syndrome dépressif. Par le ralentissement psychomoteur qu'il peut provoquer, et donc un risque d'immobilité, le syndrome dépressif est un facteur de risque supplémentaire. 36.4% des patients de notre étude recevaient un traitement antidépresseur au moment de la MVTE. Une patiente avait eu une modification de la VENLAFAXINE deux jours avant l'épisode de MVTE (augmentation de la posologie, en parallèle de l'introduction d'une IMR d'OLANZAPINE).

Au moment des épisodes de MVTE, l'état psychiatrique des patients a changé dans 54.5% des cas. Plusieurs études (64,78) ont suggéré un changement de comportement chez les patients schizophrènes comme premier signe d'alerte d'un problème somatique, avant les plaintes physiques. Pour la patiente ayant fait deux épisodes de MVTE la même année, le comportement s'est modifié les deux fois mais de façon différente. Des investigations sont nécessaires pour déterminer si le comportement change de la même façon systématiquement ou si chaque épisode de MVTE peut se présenter différemment. Cette deuxième hypothèse complique la surveillance et oblige les soignants à être attentifs à toute rupture avec l'état antérieur. Aucun patient n'a été contentonné avant l'épisode de MVTE, ce qui questionne par rapport à des études précédentes (63). Deux hypothèses peuvent être avancées. Premièrement, les cotations CIM 10 des patients en psychiatrie, notamment les diagnostics somatiques, sont peu remplies car ne font pas l'objet de revalorisation budgétaire dans ces services. Les patients contentonnés en psychiatrie ayant fait une MVTE n'ont donc peut-être pas eu de cotation pour cet épisode et n'ont donc pas pu être sélectionnés dans notre étude. Deuxièmement, à l'hôpital St Jacques de Nantes (hôpital psychiatrique du CHU), les médecins somaticiens utilisent une échelle pour évaluer le risque de MVTE chez les patients en CSI et contentonnés. Cette prévention a possiblement permis d'éviter des épisodes de MVTE chez des patients schizophrènes contentonnés.

L'application du score créé par McInerney et al. à notre échantillon conclut à un risque intermédiaire pour 60% des cas de MVTE. Si ce score avait été appliqué, ces patients auraient reçu un traitement préventif anticoagulant (HBPM faible dose). Pourtant, malgré la présence de facteurs de risque chez certains patients, aucun n'a bénéficié d'une thromboprophylaxie. Ces résultats peuvent s'expliquer par la rupture avec le système de soins pour certains et par le manque de surveillance somatique correcte pour d'autres, comme l'avait montré la thèse de Marine LEPIERRES (35) pour les antipsychotiques. Cette absence de traitement prophylactique chez tous nos sujets ne nous permet pas d'affirmer ou réfuter l'hypothèse d'un rôle faible de la thromboprophylaxie pour éviter les épisodes veineux thromboemboliques chez ces patients (14).

La prise en charge somatique des patients est effectuée selon les recommandations nationales. Notre étude montre une préférence des prescripteurs pour des traitements injectables plutôt

que des anticoagulants oraux. L'argument avancé pour un des patients est la crainte d'une mauvaise observance du fait de sa pathologie psychiatrique (85). Ce patient souffrait également d'une démence. Aucune précision n'est donnée pour la préférence anticoagulants injectables plutôt que oraux pour les autres patients.

Les tests de Fischer réalisés pour étudier un lien entre AP2G et MCV, ainsi qu'un lien entre AP2G et surpoids, ne permettent pas de rejeter ou non les hypothèses nulles ($p\text{-value} = 0.464$ et $p\text{-value} = 0.524$ respectivement).

4.2. Forces et faiblesses

A notre connaissance, notre étude est la première à observer les liens entre schizophrénie et MVTE dans une population de patients schizophrènes en France et pas uniquement le lien entre antipsychotiques et MVTE ou maladies psychiatriques et MVTE.

Les points forts de cette thèse sont une revue de la littérature permettant d'avoir une vision large des liens connus entre la schizophrénie et les MVTE, ce qui a permis d'orienter notre étude observationnelle. Dans notre étude, les délais et la chronologie entre introduction d'un traitement antipsychotique et apparition d'une MVTE ont été pris en compte ce qui n'était pas le cas dans les études de notre revue de la littérature et permet d'ajouter des arguments dans le lien entre traitements antipsychotiques et MVTE. Les résultats de cette étude confirment que les problématiques somatiques ne sont pas suffisamment prises en compte chez les patients schizophrènes, avec un retard diagnostique, une découverte de ces pathologies par des complications et une difficulté de prise en charge de la santé physique du fait des symptômes psychotiques (expression différente de la douleur, changement des symptômes psychiatriques au lieu d'une plainte somatique).

Les points faibles sont le format de l'étude (étude rétrospective sur dossier donc faible niveau de preuve), la dépendance de la sélection des dossiers aux cotations CIM10 qui comprennent de nombreuses erreurs en psychiatrie, le manque de données dans les dossiers (par exemple le poids, les comorbidités, les traitements pour les patients uniquement vus aux urgences) qui ont pu influencer les résultats de l'étude. Les cotations CIM10 sont peu remplies en psychiatrie, le budget des services ne dépendant pas des cotations somatiques : il est possible que d'autres patients schizophrènes en psychiatrie ont présenté des épisodes de MVTE en

2018 mais ces épisodes sont uniquement retranscrits manuellement dans le dossier. Ces dossiers n'étaient donc pas accessibles par notre recherche sur cotations uniquement. De plus, les cotations peuvent être erronées et certaines sont effectuées a posteriori (certains épisodes de notre étude dataient de 2017 à la lecture des dossiers). Ces cotations approximatives faussent le résultat de l'incidence, ne permettant pas de conclure à une sur ou une sous-estimation. L'échantillon étudié est de petite taille (10 patients) sans groupe de comparaison. L'absence de puissance ne permet pas de conclure pour le test de Fischer sur l'association entre comorbidités cardiovasculaires et la prise d'AP2G.

4.3. Implications

Cette thèse donne des arguments dans le sens d'un risque augmenté de MVTE chez les patients souffrant de schizophrénie. Ces résultats montrent l'importance d'une approche pluridisciplinaire pour ces patients pour évaluer les potentiels facteurs de risque de MVTE parmi eux. Des recommandations existent (annexe 3) mais ne sont pas encore assez diffusées en France et ne sont pas validées nationalement.

4.3.1. Les effets secondaires de la prise en charge de la schizophrénie : nécessité d'une surveillance et d'une prévention des MVTE

La MVTE peut être un effet secondaire de la prise en charge de la schizophrénie et tout médecin (psychiatre et somaticien) doit être en mesure d'identifier les facteurs de risque spécifiques de cette population. L'utilisation d'un score pour calculer les risques doit être utilisée de façon systématique à l'entrée d'un patient schizophrène en hospitalisation somatique et psychiatrique au vu du risque doublé (voire multiplié par 10 dans notre étude) de MVTE. Le score proposé en 2012 par McInerney et al. (annexe 3) est pertinent pour les patients schizophrènes, les facteurs de risque étant retrouvés chez les sujets de notre étude. L'utilisation de cette échelle aurait pu permettre la prévention du risque thromboembolique chez ces sujets. Son utilisation à l'entrée en hospitalisation, lors des changements de comportement ou de symptomatologie brutaux et lors des introductions de traitement antipsychotique ou antidépresseur semble adaptée. Son utilisation ne doit pas être limitée aux contentions. Les traitements psychotropes, particulièrement la CLOZAPINE et l'OLANZAPINE, doivent être prescrits de façon plus attentive chez ces patients dont le

risque de MVTE est plus élevé. Les patients doivent être informés des risques et des bénéfices de ces traitements.

4.3.2. Les maladies somatiques chez les patients schizophrènes: dichotomie entre médecine somatique et psychiatrie

Le pourcentage de MVTE chez les patients schizophrènes nous alerte sur les failles dans la prise en charge somatique et sur le manque de recours aux soins chez ces patients (86). En France, l'histoire de la psychiatrie a conduit à une dichotomie entre le corps et l'esprit qui persiste encore de nos jours. Les difficultés d'accès aux soins somatiques des patients psychiatriques en sont l'expression actuelle. Elles s'expliquent par les maladies psychiques en elles-mêmes, le manque de formation des soignants et l'organisation du système de soin.

Les patients schizophrènes peuvent négliger des symptômes physiques ou exprimer des pathologies somatiques par des troubles psychiques. C'est le cas de tous les patients de notre étude, qui ont soit présenté des changements de symptomatologie psychiatrique, soit n'ont eu aucune plainte physique. De plus, le repli sur soi et les troubles cognitifs secondaires à la schizophrénie ont pu empêcher ces patients d'alerter les professionnels de santé. Chez ces derniers, un manque de formation, des préjugés persistants voire un mépris des personnes malades sont autant d'obstacles empêchant les soins somatiques en psychiatrie. Les psychiatres reçoivent une formation de base avec tous les autres médecins somaticiens, mais au cours de leur internat ils sont peu formés à l'approche somatique de leurs patients. Inversement, les médecins somaticiens n'ont pas obligatoirement de formation spécifique en psychiatrie. Ils peuvent donc hésiter devant ces prises en charge, en plus d'une certaine forme de stigmatisation envers ces patients, ce qui peut mener à des retards de diagnostic pouvant avoir de graves conséquences.

Nous notons dans notre échantillon de patients 90% de personnes de plus de 50 ans mais les comorbidités semblent moins nombreuses qu'attendues vu le suivi médical parcellaire chez certains. En dehors du traitement psychiatrique, ils ont peu de traitement somatique. Les patients schizophrènes peuvent donc vivre jusqu'à un âge avancé sans développer systématiquement des cancers et des maladies cardiovasculaires, ce qui est une donnée rarement mise en avant dans la littérature scientifique. On peut supposer par prudence qu'il

s'agit d'un sous-diagnostic de maladies pouvant se développer à bas bruit pendant des années et qui auraient reçu des traitements si elles avaient été dépistées (par exemple une hypertension artérielle) mais nous n'en avons pas de preuve formelle.

Ainsi les actes de dépistage et de prévention sont moins développés pour ces patients et certains troubles du comportement sont moins pris en compte (alimentation, sexualité, addictions, hygiène de vie). Le psychiatre peut être le seul interlocuteur médical de ces patients mais il assure rarement, voire jamais le suivi somatique. La coordination avec la médecine somatique en ville ou en hôpital est parfois difficile d'où une rupture dans la continuité des soins. La mise en place d'une lettre de liaison remise au médecin traitant par le médecin hospitalier (Décret n°2016-995) a permis d'améliorer certaines de ces difficultés. L'Association Nationale pour la Promotion des Soins Somatiques en Santé Mentale a été créée en 2002 pour prendre en compte la santé physique et la douleur des patients psychiatriques. De plus, des recommandations pour ces patients ont été mises en place en 2015 par la HAS(87).

4.3.3. La MVTE et la schizophrénie : marqueurs d'une même pathologie systémique?

Certaines pathologies somatiques et la schizophrénie sont possiblement liées par des mécanismes physiologiques qui demandent à être élucidés, pour peut-être découvrir de nouvelles pistes thérapeutiques. Les travaux de Hoirsch-Clapausch et son équipe évoquent la possibilité que la schizophrénie et la MVTE soient l'expression d'une même pathologie systémique. Dans des cas de schizophrénie résistante au traitement ou de schizophrénies à début précoce, des protocoles pour rechercher des pathologies systémiques pouvant provoquer ou aggraver les symptômes psychiatriques existent. A Nantes, Pr BONNOT s'intéresse aux schizophrénies à début précoce et dans un article de 2013 (88), il propose un tableau des maladies organiques à rechercher en cas de schizophrénie de présentation atypique (89): maladie de Biermer, maladie d'Addison, dysthyroïdie, porphyrie, homocystéinurie, maladies infectieuses (neurosyphilis, encéphalite herpétique), abus de substances, anomalies chromosomiques. Ces pathologies ne demandent pas des investigations poussées et peuvent déjà être suspectées sur des signes cliniques simples, un bilan biologique d'entrée recherchant une infection, une prise de toxique et des troubles endocrinologiques, et une imagerie cérébrale qui font partie des recommandations pour tout patient hospitalisé pour

un premier épisode psychotique. Ces maladies ne sont toutefois pas des facteurs de risque connus de MVTE, exceptées les maladies auto-immunes comme nous l'avons évoqué.

La résistance au traitement fait que la CLOZAPINE est plus prescrite chez ces patients présentant une forme atypique/résistante de schizophrénie. Un seul patient de notre étude, de 31 ans, sexe masculin, a reçu un traitement par CLOZAPINE après plusieurs lignes de traitements antipsychotiques. On peut se demander si la CLOZAPINE seule est à l'origine des MVTE chez ce patient ou si elle se surajoute chez lui à des facteurs somatiques non explorés favorisant la schizophrénie et les MVTE. La question reste ouverte sur le lien de causalité entre les deux et nécessite d'autres investigations.

En conclusion, ce travail de recherche sur les liens entre schizophrénie et maladie veineuse thromboembolique a permis d'ouvrir des perspectives de prise en charge. Il a permis de se questionner sur la physiopathologie de la schizophrénie, qui n'est pas totalement comprise de nos jours. L'utilisation du score créé par McInerney et al., traduit ici en français, est à envisager de façon plus systématique chez les patients schizophrènes, notamment lors des modifications des traitements antipsychotiques et pas uniquement lors des contentions. Une prise en charge pluridisciplinaire coordonnée est essentielle. Les psychiatres comme les somaticiens devraient être aptes à assurer cette prévention, pour permettre l'amélioration globale de la santé des patients schizophrènes.

Bibliographie

1. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. oct 2015;14(3):339-47.
2. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20(1):63-73.
3. Bitter I, Czobor P, Borsi A, Fehér L, Nagy BZ, Bacskai M, et al. Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study. *Eur Psychiatry*. 2017;45:97-103.
4. Cofer CF des E en R. Item 117 Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. :28.
5. gaertner. Spécificité et prévention de la maladie thromboembolique en santé mentale . 2015
6. 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.
7. Item 135 : Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire. :31.
8. Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. nov 2016;42(8):808-20.
9. Prandoni P. Venous and Arterial Thrombosis: Is There a Link? *Adv Exp Med Biol*. 2017;906:273-83.
10. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: Two aspects of the same disease? *Clin Epidemiol*. 9 août 2009;1:1-6.
11. Prandoni P. Links between arterial and venous disease. *J Intern Med*. sept 2007;262(3):341-50.
12. items_224_MTEV (référentiel national des maladies vasculaires)
13. Hsu W-Y, Lane H-Y, Lin C-L, Kao C-H. A population-based cohort study on deep vein thrombosis and pulmonary embolism among schizophrenia patients. *Schizophr Res*. mars 2015;162(1-3):248-52.
14. Ishida T, Katagiri T, Uchida H, Takeuchi H, Sakurai H, Watanabe K, et al. Incidence of deep vein thrombosis in restrained psychiatric patients. *Psychosomatics*. févr 2014;55(1):69-75.
15. Barbui C, Conti V, Cipriani A. Antipsychotic Drug Exposure and Risk of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Drug Saf*. 1 févr 2014;37(2):79-90.
16. Wu C-S, Chang C-M, Chen C-Y, Wu EC-H, Wu K-Y, Liang H-Y, et al. Association Between Antidepressants and Venous Thromboembolism in Taiwan. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. févr 2013;33(1):31-37.
17. Masopust J, Malý R, Andrýs C, Vališ M, Bažant J, Hosák L. Markers of thrombogenesis are activated in unmedicated patients with acute psychosis: a matched case control study. *BMC Psychiatry*. 3 janv 2011;11:2.
18. Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE, Opitz JM. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency: Prevalence, natural history,

- and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. *American Journal of Medical Genetics*. 1987;26(4):959-69.
19. R M, V R, V C, M P, F A, A C, et al. Psychiatric manifestations as a primary symptom in antiphospholipid syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 1 oct 2006;19(4):915-7.
 20. McInerney SJ, McDonald C. Idiopathic pulmonary thromboembolism in the course of intensive psychiatric inpatient care: case report and treatment guidelines. *BMJ Case Rep*. 7 sept 2012;2012.
 21. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;107(1):43-51.
 22. Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Pivac N, Vuksan-Cusa B, Brataljenović T, et al. Smoking and schizophrenia. *Psychiatr Danub*. sept 2009;21(3):371-5.
 23. Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ, Correll CU, De Herdt A, Probst M, et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry*. oct 2013;12(3):240-50.
 24. Emul M, Kalelioglu T. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2493-503.
 25. Carney R, Cotter J, Bradshaw T, Firth J, Yung AR. Cardiometabolic risk factors in young people at ultra-high risk for psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. févr 2016;170(2-3):290-300.
 26. Anjum S, Bathla M, Panchal S, Singh GP, Singh M. Metabolic syndrome in drug naïve schizophrenic patients. *Diabetes Metab Syndr*. juin 2018;12(2):135-40.
 27. isolement et contention en psychiatrie generale- _argumentaire_ 2 _2017-03-15
 28. Lin C-E, Chung C-H, Chen L-F, Chien W-C. Increased risk for venous thromboembolism among patients with concurrent depressive, bipolar, and schizophrenic disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. déc 2019;61:34-40.
 29. Vigod SN, Kurdyak PA, Dennis CL, Gruneir A, Newman A, Seeman MV, et al. Maternal and newborn outcomes among women with schizophrenia: a retrospective population-based cohort study. *BJOG*. avr 2014;121(5):566-74.
 30. Raimondi A, Sheiner E. Pregnant women with schizophrenia are at higher risk of pre-eclampsia, venous thromboembolism and adverse neonatal outcomes. *Evid Based Nurs*. avr 2015;18(2):39-40.
 31. Wang M-T, Liou J-T, Huang Y-W, Lin CW, Wu G-J, Chu C-L, et al. Use of antipsychotics and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women. *Thrombosis and haemostasis*. 2016;115(06):1209-1219.
 32. Robinson DG. Early Mortality Among People With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 01 2016;173(6):554-5.
 33. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull*. mars 2013;39(2):295-305.
 34. 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.
 35. Le Pierrès marine. Surveillance biologique du syndrome métabolique après initiation

- d'un traitement par antipsychotique : étude à partir de données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie. Nantes: Université de Nantes [diffusion/distribution]; 2019.
36. Chow V, Reddel C, Pennings G, Scott E, Pasqualon T, Ng ACC, et al. Global hypercoagulability in patients with schizophrenia receiving long-term antipsychotic therapy. *Schizophr Res.* mars 2015;162(1-3):175-82.
 37. Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet.* 7 oct 2000;356(9237):1219-23.
 38. Knudson JF, Kortepeter C, Dubitsky GM, Ahmad SR, Chen M. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism. *Lancet.* 15 juill 2000;356(9225):252-3.
 39. Kortepeter C, Chen M, Knudsen JF, Dubitsky GM, Ahmad SR, Beitz J. Clozapine and venous thromboembolism. *Am J Psychiatry.* mai 2002;159(5):876-7.
 40. Hägg S, Jönsson AK, Spigset O. Risk of venous thromboembolism due to antipsychotic drug therapy. *Expert Opinion on Drug Safety.* sept 2009;8(5):537-47.
 41. Gami RK, Mishra P, Sedlak T. Pulmonary Embolism and Clozapine Use: A Case Report and Literature Review. *Psychosomatics.* 1 mars 2017;58(2):203-8.
 42. Thomassen R, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Antipsychotic medication and venous thrombosis. *Br J Psychiatry.* juill 2001;179:63-6.
 43. Schmidlin S. Les effets indésirables des antipsychotiques: une étude pharmaco-épidémiologique du risque d'embolie pulmonaire [PhD Thesis]. 2010.
 44. Reed MJ, Comeau S, Wojtanowicz TR, Sampathi BR, Penev S, Bota R. Case report: Chlorpromazine and deep venous thrombosis. *Mental Illness.* 2019;
 45. Gallerani M, Imberti D, Mari E, Marra A, Manfredini R. Risperidone and pulmonary embolism: a harmful association? Case series and review of the literature. *Acta neuropsychiatrica.* 2012;24(6):361-368.
 46. Marin SG, Pedrosa NM, García IDH, García MDO. Ziprasidone and pulmonary embolism, report of a case. *European Psychiatry.* 1 avr 2017;41:S811-2.
 47. Hewer W. Haloperidol/olanzapine Fatal pulmonary embolism in a physically. *Reactions.* 2010;1285:23.
 48. Arslan D, Tuman T, Çakır U. Effect of olanzapine treatment on INR of a patient receiving warfarin therapy. *Cukurova Medical Journal.* 2016;41(2):370-373.
 49. Antidépresseurs et schizophrénies : revue de la littérature (thèse Lille)
 50. Zhou H, Tang Y, Yan Y, Yi Q, Du X, Liang Z. Antidepressant drugs and risk of venous thromboembolism: a case report and literature review. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology.* 2011;21(3):237-241.
 51. Adelborg K, Sundbøll J, Videbech P, Grove EL. The Risk of Thromboembolism in Users of Antidepressants and Antipsychotics. In: Islam MdS, éditeur. *Thrombosis and Embolism: from Research to Clinical Practice* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 p. 351-61. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 906).
 52. Parkin L, Skegg DC, Herbison GP, Paul C. Psychotropic drugs and fatal pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* déc 2003;12(8):647-52.
 53. Jick SS, Li L. Antidepressant Drug Use and Risk of Venous Thromboembolism. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2008;28(2):144-50.
 54. Wu C-S, Lin C-C, Chang C-M, Wu K-Y, Liang H-Y, Huang Y-W, et al. Antipsychotic treatment and the occurrence of venous thromboembolism: a 10-year nationwide registry study. *J Clin Psychiatry.* sept 2013;74(9):918-24.
 55. Lacut K. Médicaments et maladie veineuse thromboembolique De l'observation vers

- l'explication Brest; 2008
56. Raffin M. Le syndrome catatonique chez l'enfant et l'adolescent. *Journal français de psychiatrie*. 2010;n° 39(4):21-5.
 57. Huarcaya-Victoria J, Huete-Córdova M, Salirrosas-Alegría C. Trombosis venosa profunda como complicación médica en un paciente con catatonía. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 2016;79(1):52–58.
 58. Javadekar A, Pande N. Sudden death in a case of catatonia due to pulmonary embolism. *Medical Journal of Dr DY Patil University*. 3 janv 2014;7(2):256.
 59. Barnhorst A, Xiong GL. Pulmonary Embolism in a Psychiatric Patient. *AJP*. nov 2014;171(11):1155-7.
 60. Haouzir S, Lemoine X, Desbordes M, Follet M, Meunier C, Baarir Z, et al. The role of coagulation marker fibrin D-dimer in early diagnosis of catatonia. *Psychiatry Res*. 30 juin 2009;168(1):78-85.
 61. Tseng W-T, Huang T-L. Excited catatonia in a patient with fatal pulmonary embolism and a successful treatment strategy. *BMC Psychiatry*. déc 2018;18(1):342.
 62. Sunilkumar CS, Patil P. Deep Vein Thrombosis with First Episode Catatonia: A Case Report.
 63. KHAMMASSI Nazika, CHRIFI Jihen, HAMZA Mohsen, CHERIF Ouahida. Hyperhomocystéinémie, maladie veineuse thromboembolique et schizophrénie. *ANNALES MEDICO PSYCHOLOGIQUES*. 2013;6 vol 171:378-81.
 64. Oglodek EA, Just MJ, Grzesińska AD, Araszkiwicz A, Szromek AR. The impact of antipsychotics as a risk factor for thromboembolism. *Pharmacological Reports*. 1 juin 2018;70(3):533-9.
 65. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*. mars 2005;62(3):247-53.
 66. Bushe CJ, Taylor M, Haukka J. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *J Psychopharmacol (Oxford)*. nov 2010;24(4 Suppl):17-25.
 67. Hoirisch-Clapauch S, Amaral OB, Mezzasalma M a. U, Panizzutti R, Nardi AE. Dysfunction in the coagulation system and schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 5 janv 2016;6:e704.
 68. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae S-C, Gordon C, Clarke A, et al. Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. oct 2011;70(10):1726-32.
 69. Hoirisch-Clapauch S, Nardi AE. Markers of low activity of tissue plasminogen activator/plasmin are prevalent in schizophrenia patients. *Schizophr Res*. oct 2014;159(1):118-23.
 70. Matevosyan NR. Pregnancy and postpartum specifics in women with schizophrenia: a meta-study. *Arch Gynecol Obstet*. févr 2011;283(2):141-7.
 71. Kraft BD, Westman EC. Schizophrenia, gluten, and low-carbohydrate, ketogenic diets: a case report and review of the literature. *Nutr Metab (Lond)*. 26 févr 2009;6:10.
 72. Hoirisch-Clapauch S, Nardi AE. Psychiatric remission with warfarin: Should psychosis be addressed as plasminogen activator imbalance? *Med Hypotheses*. févr 2013;80(2):137-41.
 73. Levine J, Stahl Z, Sela BA, Gavendo S, Ruderman V, Belmaker RH. Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. oct 2002;159(10):1790-2.
 74. Masson E. Hyperhomocystéinémie et schizophrénie : étude cas-témoin
 75. Chaudhary A, Desai U, Joshi JM. Venous thromboembolism due to

- hyperhomocysteinaemia and tuberculosis. *Natl Med J India*. juin 2017;30(3):139-41.
76. Agarwal V, Phung OJ, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman CI. Statin use and the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis. *International journal of clinical practice*. 2010;64(10):1375–1383.
 77. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study. *Bmj*. 2011;343:d4656.
 78. Co MLF, Agdamag AC, Esteban MJ, Mateo R. Massive pulmonary embolism presenting initially as acute psychosis. *BMJ Case Rep*. 3 avr 2019;12(4).
 79. Cohen ME, Dembling B, Schorling JB. The association between schizophrenia and cancer: a population-based mortality study. *Schizophrenia Research*. oct 2002;57(2-3):139-46.
 80. Hodgson R, Wildgust HJ, Bushe CJ. Cancer and schizophrenia: is there a paradox? *J Psychopharmacol*. nov 2010;24(4_supplement):51-60.
 81. Mortensen PB. The incidence of cancer in schizophrenic patients. *J Epidemiol Community Health*. mars 1989;43(1):43-7.
 82. Catts VS, Catts SV, O’Toole BI, Frost ADJ. Cancer incidence in patients with schizophrenia and their first-degree relatives - a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. mai 2008;117(5):323-36.
 83. Bouée S, Emery C, Samson A, Gourmelen J, Bailly C, Cotté F-E. Incidence of venous thromboembolism in France: a retrospective analysis of a national insurance claims database. *Thromb J [Internet]*. 19 févr 2016 [cité 18 août 2020];14.
 84. Tabagisme en France : 1 million de fumeurs quotidiens en moins (tabac-info-service)
 85. Kvrđic S, Cavelti M, Beck E-M, Rűsch N, Vauth R. Therapeutic alliance in schizophrenia: the role of recovery orientation, self-stigma, and insight. *Psychiatry Res*. 30 août 2013;209(1):15-20.
 86. Saravane D, Gilquin A-F. Dépistage des pathologies somatiques en institution psychiatrique. *Psycho Oncologie*. 1 mars 2010;4(1):12-6.
 87. Label de la HAS - Comment améliorer la prise en charge somatique des patients ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique. Haute Autorité de Santé.
 88. Docteur ND. Schizophrénies à début précoce. :5.
 89. Bonnot O, Klűnemann HH, Sedel F, Tordjman S, Cohen D, Walterfang M. Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 28 avr 2014;9(1):65.

Annexes

annexe 1

Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-5 (code F20)

A. Deux ou plus des symptômes suivants sont présents pendant une partie significative du temps sur une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement). Au moins l'un des symptômes doit être 1, 2 ou 3 :

1. Idées délirantes
2. Hallucinations
3. Discours désorganisé (c.-à-d., coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
5. Symptômes négatifs (c.-à-d., réduction de l'expression émotionnelle, aboulie)

B. Pendant une partie significative du temps depuis la survenue du trouble, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou en cas de survenue dans l'enfance, ou dans l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).

C. Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent aux critères A (c.-à-d. symptômes de la phase active), et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques et résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurants dans le critère A présents sous une forme atténuée (p.ex., croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

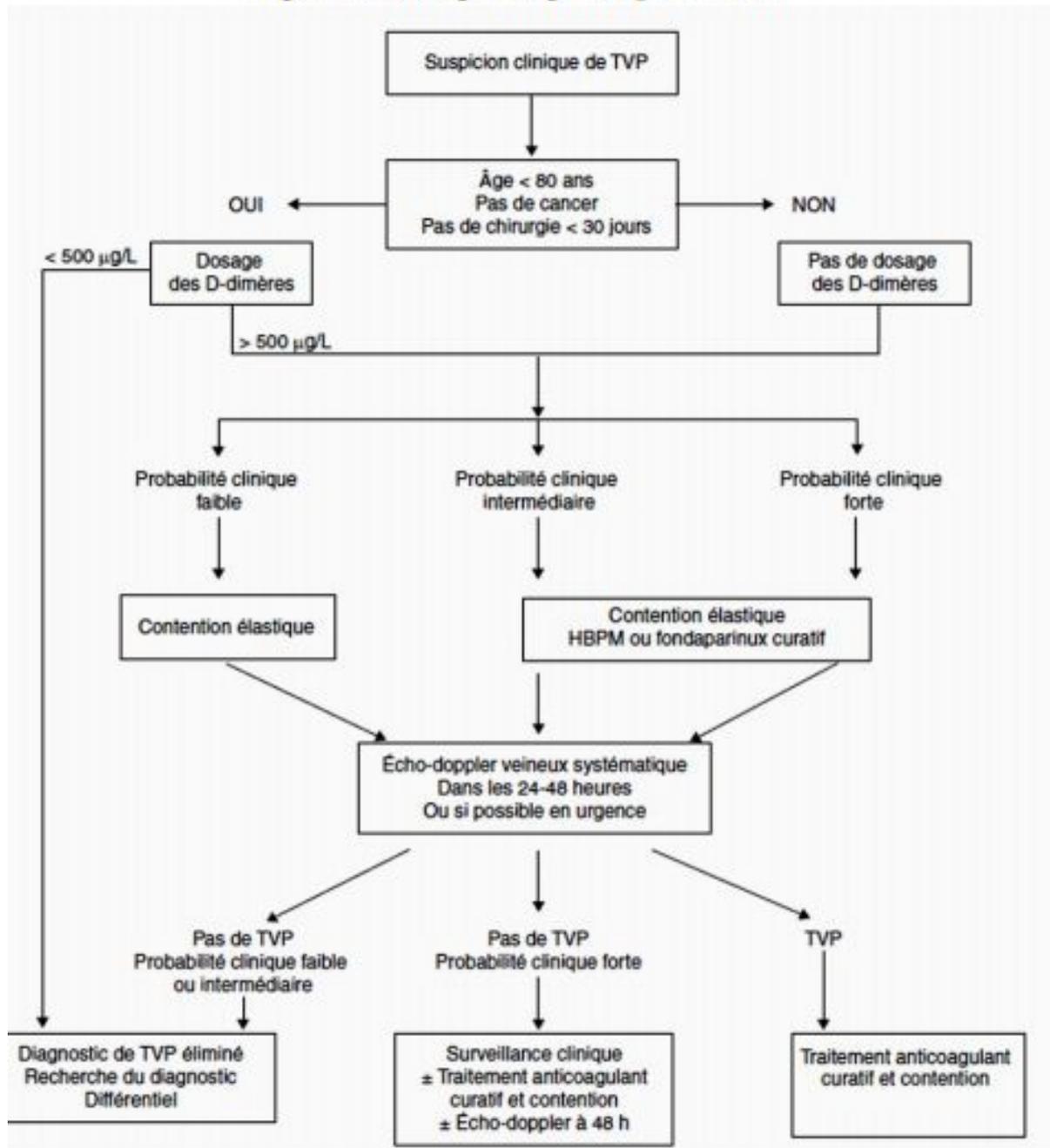
D. Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit 1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active, soit 2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, ils ne l'ont été que pour une faible proportion de la durée des périodes actives et résiduelles.

E. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c.-à-d. une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale.

F. En cas d'antécédents d'un trouble du spectre autistique ou d'un trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les idées délirantes ou les hallucinations sont prononcées et sont présentes avec les autres symptômes requis pour le diagnostic pendant au moins 1 mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

annexe 2

Figure 1: Stratégie diagnostique de TVP



(extrait du Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires, 2011-2012)

annexe 3: extraits de “Idiopathic pulmonary thromboembolism in the course of intensive psychiatric inpatient care: case report and treatment guidelines” , McInerney et al. 2012

Table 1 Score of risk factors for venous thromboembolism in hospitalised psychiatric patients with reduced mobility

Score 2 risk factors

History of deep-vein thrombosis or pulmonary embolism

Cancer (active/treated)

Age >75 years

Acute infections including sepsis or acute respiratory disease

Score 1 risk factors

Immobilisation (including paralysis of lower extremity, physical restraint >8 h, catatonia)

Hormone therapy (oral contraception, hormonal replacement therapy)

Obesity (body mass index >30)

Age 60–74 years

Varicose veins/venous insufficiency

Dehydration

Thrombophilia

Treatment with antipsychotics

Table 2 Recommended prevention of venous thromboembolism based on risk level

Low risk 0–3 points

Regular physical exercise of lower extremities

Sufficient hydration

Graduated compression stockings

Medium risk 4–7 points

Regular physical exercise of lower extremities

Sufficient hydration

Graduated compression stockings

LMWH <3400 units daily s.c.

High risk 8 points

Regular physical exercise of lower extremities

Sufficient hydration

Graduated compression stockings

LMWH >3400 units daily s.c.

LMWH, low molecular weight heparin.

annexe 4 : Le cas de Mme D

Mme D est une patiente de 69 ans en 2017 qui a fait deux épisodes de MVTE côtés en 2018 dans Millenium. Le premier épisode a eu lieu en janvier 2017 et le second en août 2017.

Mme D souffre d'une schizophrénie associées à des troubles thymiques depuis 40 ans. Le diagnostic de schizophrénie est régulièrement remis en question pour cette patiente au vu des éléments thymiques. Elle présente selon les hospitalisations des idées suicidaires, des éléments délirants, des troubles dépressifs. Elle n'a pas présenté de décompensation maniaque franche dans son parcours.

Dans ses antécédents médicaux, on note une dyslipidémie et une dépendance tabagique. L'IMC est de 19 en 2017.

En janvier 2017, Mme D est hospitalisée dans son service de secteur habituel un mois après la modification de son traitement en ambulatoire. Jusqu'en décembre 2016, Mme D bénéficiait d'un traitement depuis deux ans par AMISULPRIDE 600mg, CYAMEMAZINE 12.5mg et ESCITALOPRAM 10mg. Malgré ce traitement, Mme D présente une désorganisation sur le mode anxieux, sans éléments délirants mais avec une souffrance psychique importante. Le traitement a donc été modifié pour de l'ARIPRAZOLE 15mg et de l'OLANZAPINE 10mg (maintien de l'ESCITALOPRAM et de la CYAMEMAZINE aux mêmes posologies). Un mois après, Mme D présente une recrudescence d'angoisses et une instabilité psychomotrice. Elle est hospitalisée en soins libres. Cliniquement, l'examen psychiatrique retrouve une perplexité anxieuse et des effets secondaires des antipsychotiques (akathisie). L'examen somatique systématique d'entrée permet de suspecter une thrombose veineuse superficielle du membre inférieur gauche ; l'écho doppler réalisé élimine une atteinte du réseau veineux profond. Un traitement par FONDAPARINUX 2.5mg/jour pendant 6 semaines est mis en place. La patiente s'améliore sur le plan psychiatrique et somatique, permettant une sortie un mois après.

Mme D est hospitalisée de nouveau en juillet 2017 suite à une rechute délirante due à une inobservance. Elle présente des attitudes d'écoute, des angoisses majeures et des troubles du cours de la pensée. Une injection musculaire retard IMR d'OLANZAPINE (Zypadhera®) est décidée et débute le 08/08/2017. Le traitement par ESCITALOPRAM est remplacé par de la

VENLAFAXINE 225mg. Pendant les deux jours qui suivent l'introduction de ce traitement, Mme D présente un repli, une clinophilie et un ralentissement psychomoteur. Les soignants doivent la stimuler plusieurs fois par jour pour qu'elle rejoigne le groupe de patients, ce qui n'est pas habituel chez cette patiente. Mme D reste allongée dans le noir en permanence. Le 10/08/2017, devant une dégradation des constantes physiques, le médecin examine la patiente et suspecte un épisode veineux thromboembolique. La probabilité est élevée. Un dosage des D-dimères est effectué (résultat: D-dimères > 10 000 µg/L). La patiente est transférée aux urgences somatiques. Le diagnostic est une embolie pulmonaire massive bilatérale associée à une thrombose veineuse profonde proximale d'allure semi-récente et partielle des veines fémorales commune et profonde gauches. Un traitement anticoagulant par RIVAROXABAN au long cours est mis en place. Le bilan étiologique ne retrouve pas de facteurs favorisants excepté la clinophilie. L'état clinique psychiatrique de la patiente s'améliore progressivement, aucun changement de traitement antipsychotique n'est mis en place. Deux ans plus tard, le traitement par IMR n'est plus recommandé avec une anticoagulation au long cours. Le traitement est donc switché en OLANZAPINE per os quotidienne. Mme D est stable sur le plan psychiatrique avec une perplexité anxieuse permanente compromettant le maintien à domicile mais sans éléments délirants ou agitation.

Vu, le Président du Jury,

Professeur Olivier BONNOT

Vu, le Directeur de Thèse,

Professeur Anne SAUVAGET

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : RUPERT**PRÉNOM** : Eléonore

Titre de Thèse :

**LIENS ENTRE SCHIZOPHRÉNIE ET MALADIE VEINEUSE
THROMBOEMBOLIQUE :****revue de la littérature et étude rétrospective transversale au CHU de nantes**

Les patients schizophrènes ont une espérance de vie diminuée avec comme cause principale les pathologies somatiques. Nous étudions les liens entre une maladie somatique, la maladie veineuse thromboembolique (MVTE), et la schizophrénie.

Ces patients ont des facteurs de risque de MVTE : diminution de l'activité physique (symptômes négatifs, contention, catatonie), antipsychotiques et obésité. Les facteurs de thrombose sont augmentés même chez les patients naïfs de traitement. McInerney et al. (2012) proposent un score d'évaluation du risque de MVTE chez les patients psychiatriques, traduit en français dans notre thèse.

Notre étude sur dossiers de patients schizophrènes ayant présenté une MVTE au CHU de Nantes en 2018 montre une incidence de 1% (vs 1/1000 en population générale). 55.5% des patients avaient un risque intermédiaire au score de McInerney et al., calculé sur dossier. Aucun n'a eu de traitement préventif. 90.9% des épisodes sont découverts fortuitement sans plainte somatique. Dans 55.5% des cas on note une modification de l'état clinique psychiatrique.

La prévention de la MVTE chez ces patients est donc primordiale et nécessite une approche pluridisciplinaire prenant en compte les dimensions somatiques et psychiatriques. L'utilisation d'un score semble pertinente dans cette prise en charge.

MOTS-CLES

SCHIZOPHRÉNIE - MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE - ANTIPSYCHOTIQUE -
TROUBLE DE LA COAGULATION - PRÉVENTION