

CLINIQUE

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

Drawing up guidelines for the attendance of physical health of patients with severe mental illness

D. Saravane^{a,*}, B. Feve^b, Y. Frances^c, E. Corruble^d, C. Lancon^e, P. Chanson^f, P. Maison^g, J.-L. Terra^h, J.-M. Azorin^e, avec le soutien institutionnel du laboratoire Lilly

^a Service des spécialités, l'Association nationale pour la promotion des soins somatiques en santé mentale, EPS Ville-Evrard, 202, avenue Jean-Jaurès, 93332 Neuilly-sur-Marne cedex, France

^b Inserm U 693, service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction, CHU du Kremlin-Bicêtre, 78, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre cedex, France

^c Service de cardiologie, hôpital Nord, chemin des Bourrely, 13915 Marseille cedex 02, France

^d Service de psychiatrie, CHU du Kremlin-Bicêtre, 78, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre, France

^e Service de psychiatrie adulte, CHU Sainte-Marguerite, 270, boulevard Sainte-Marguerite, 13274 Marseille cedex 09, France

^f Service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction, CHU du Kremlin-Bicêtre, 78, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre cedex, France

^g Unité de recherche clinique, service de pharmacologie clinique, CHU Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France

^h Service de psychiatrie adulte, centre hospitalier Le Vinatier, 95, boulevard Pinel, 69675 Bron cedex, France

Reçu le 29 janvier 2008 ; accepté le 2 octobre 2008

Disponible sur Internet le 9 juillet 2009

MOTS CLÉS

Recommandations pratiques ;
Surveillance ;
Antipsychotiques ;

Résumé Les patients atteints de pathologie mentale sévère telle que la schizophrénie et les troubles bipolaires ont un risque accru de morbidité et de mortalité par rapport à la population générale, avec une réduction de l'espérance de vie de 15 à 30 ans, en rapport avant tout avec des événements cardiovasculaires précoces (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral...). Existe en fait chez ces patients une fréquence plus importante des facteurs de risque cardiovasculaire classiques tels que surpoids et obésité, diabète, hypertension artérielle et tabagisme. Le traitement par les médicaments antipsychotiques, incluant les

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : d.saravane@ns.eps-ville-evrard.fr (D. Saravane).

Maladie mentale
sévère ;
Complications
cardiovasculaires et
métaboliques

antipsychotiques de seconde génération s'associe également à la survenue d'effets secondaires métaboliques. Dans ce contexte, il est apparu fondamental à un groupe d'experts français psychiatres et somaticiens de proposer des recommandations visant à dépister et évaluer les patients à risque métabolique et cardiovasculaire, afin d'en assurer le suivi de façon optimale et de réduire au maximum les complications. Dans une première partie du document sont donc abordés les principaux éléments qui justifient cette prise en charge spécifique. Il convient d'emblée de souligner que la mortalité et les comorbidités des patients atteints de pathologie mentale sévère sont surtout le fait d'affections cardiovasculaires, avec au premier rang les accidents ischémiques coronariens ou vasculaires cérébraux. Ces événements cardiovasculaires sont fortement associés à des facteurs non modifiables tels que l'âge, le sexe, les antécédents personnels ou familiaux, mais aussi à des facteurs modifiables absolument fondamentaux tels que le surpoids ou l'obésité, la dyslipidémie, le diabète, l'hypertension artérielle et le tabagisme. Bien que ces facteurs de risque classiques existent dans la population générale, des données épidémiologiques suggèrent que les patients souffrant de pathologie mentale sévère présentent une prévalence accrue de ces facteurs de risque. Les raisons du risque métabolique et cardiovasculaire plus prononcé dans cette population spécifique sont également associées à la pauvreté, à un accès limité aux soins médicaux, mais également à l'utilisation de médicaments psychotropes. Dans plusieurs pays étrangers, cela a d'ores et déjà conduit à l'élaboration de recommandations pour assurer le suivi régulier, métabolique et cardiovasculaire, des patients recevant des médicaments antipsychotiques. Dans la seconde partie de ce document, le groupe d'experts français propose donc pour les praticiens psychiatres un certain nombre de recommandations pour l'initiation et au cours du suivi d'un traitement par les substances antipsychotiques. Le premier objectif est l'identification de facteurs de risque, modifiables et non modifiables, qui prédisposent à la survenue de complications métaboliques et cardiovasculaires. L'accent se porte ensuite sur les éléments de la visite initiale, précédant la mise en route du traitement : histoire médicale personnelle et familiale, mesure du poids et de la taille, permettant la mesure de l'indice de masse corporelle (IMC, exprimé en kg/m^2 , en divisant le poids par le carré de la taille). L'adiposité viscérale est estimée par le tour de taille et la pression artérielle est mesurée. Le bilan biologique comporte la réalisation d'une glycémie et d'un bilan lipidique à jeun. Un électrocardiogramme est réalisé, dans la mesure où l'emploi de plusieurs antipsychotiques est associé à l'allongement de l'intervalle QT (mesure du QT corrigé ou QTc), un facteur prédictif de la survenue d'une arythmie. À la suite de cette évaluation initiale, les patients recevant un traitement antipsychotique seront suivis selon l'échéancier proposé, à la fois sur le plan somatique par mesure du poids, du tour de taille et de la pression artérielle et sur le plan biologique par évaluation régulière du profil glycémique et lipidique. Outre ce suivi régulier, il conviendra de s'assurer que le patient pourra bénéficier d'un accès facilité aux soins. Dans une logique de prévention de la survenue des effets secondaires associés à la prise des médicaments antipsychotiques, il est également essentiel de fournir au patient et à son entourage l'information sur le risque métabolique et cardiovasculaire. Le rapport coût-efficacité de l'emploi de ces recommandations est également un aspect important à considérer : les coûts des examens biologiques et des équipements requis pour l'évaluation et le suivi des patients sont modestes. Se pose également le problème du lien entre la prescription de médicaments antipsychotiques et la responsabilité engagée pour suivre les effets secondaires potentiels métaboliques et cardiovasculaires induits par ces molécules. Dans tous les cas, la survenue des complications métaboliques impose la mise en route de traitements spécifiques. Dans ce contexte des pathologies mentales sévères, une action coordonnée entre psychiatres, généralistes, endocrinologues, cardiologues, infirmières, diététiciennes et l'entourage du patient est de façon certaine un élément essentiel d'une prise en charge satisfaisante.

© L'Encéphale, Paris, 2009.

Summary

Introduction. — Having a mental illness has been and remains even now, a strong barrier to effective medical care. Most mental illness, such as schizophrenia, bipolar disorder, and depression are associated with undue medical morbidity and mortality. It represents a major health problem, with a 15 to 30 year shorter lifetime compared with the general population.

Methods. — Based these facts, a workshop was convened by a panel of specialists: psychiatrists, endocrinologists, cardiologists, internists, and pharmacologists from some French hospitals to review the information relating to the comorbidity and mortality among the patients with severe mental illness, the risks with antipsychotic treatment for the development of metabolic disorders and finally cardiovascular disease. The French experts strongly agreed on these points: that the patients with severe mental illness have a higher rate of preventable risk factors

KEYWORDS

Practical guidelines;
Follow-up;
Antipsychotic drugs;
Severe mental illness;
Metabolic and
cardiovascular
involvements

such as smoking, addiction, poor diet, lack of exercise; the recognition and management of morbidity are made more difficult by barriers related to patients, the illness, the attitudes of medical practitioners, and the structure of healthcare delivery services; and improved detection and treatment of comorbidity medical illness in people with severe mental illness will have significant benefits for their psychosocial functioning and overall quality of life.

Guidelines for initiating antipsychotic therapy. — Based on these elements, the French experts propose guidelines for practising psychiatrists when initiating and maintaining therapy with antipsychotic compounds. The aim of the guidelines is practical and concerns the detection of medical illness at the first episode of mental illness, management of comorbidity with other specialists, family practitioner and follow-up with some key points. The guidelines are divided into two major parts. The first part provides: a review of mortality and comorbidity of patients with severe mental illness: the increased morbidity and mortality are primarily due to premature cardiovascular disease (myocardial infarction, stroke...). The cardiovascular events are strongly linked to non modifiable risk factors such as age, gender, personal and/or family history, but also to crucial modifiable risk factors, such as overweight and obesity, dyslipidemia, diabetes, hypertension and smoking. Although these classical risk factors exist in the general population, epidemiological studies suggest that patients with severe mental illness have an increased prevalence of these risk factors. The causes of increased metabolic and cardiovascular risk in this population are strongly related to poverty and limited access to medical care, but also to the use of psychotropic medication. A review of major published consensus guidelines for metabolic monitoring of patients treated with antipsychotic medication that have recommended stringent monitoring of metabolic status and cardiovascular risk factors in psychiatric patients receiving antipsychotic drugs. There have been six attempts, all published between 2004 and 2005: Mount Sinai, Australia, ADA-APA, Belgium, United Kingdom, Canada. Each guideline had specific, somewhat discordant, recommendations about which patients and drugs should be monitored. However, there was agreement on the importance of baseline monitoring and follow-up for the first three to four months of treatment, with subsequent ongoing reevaluation. There was agreement on the utility of the following tests and measures: weight and height, waist circumference, blood pressure, fasting plasma glucose, fasting lipid profile. In the second part, the French experts propose guidelines for practising psychiatrists when initiating and maintaining therapy with antipsychotic drugs: the first goal is identification of risk factors for development of metabolic and cardiovascular disorders: non modifiable risk factors: these include: increasing age, gender (increased rates of obesity, diabetes and metabolic syndrome are observed in female patients treated with antipsychotic drugs), personal and family history of obesity, diabetes, heart disease, ethnicity as we know that there are increased rates of diabetes, metabolic syndrome and coronary heart disease in patients of non European ethnicity, especially among South Asian, Hispanic, and Native American people. Modifiable risk factors: these include: obesity, visceral obesity, smoking, physical inactivity, and bad diet habits. Then the expert's panel focussed on all the components of the initial visit such as: family and medical history; baseline weight and BMI should be measured for all patients. Body mass index can be calculated by dividing weight (in kilograms) by height (in meters) squared; visceral obesity measured by waist circumference; blood pressure; fasting plasma glucose; fasting lipid profiles. These are the basic measures and laboratory examinations to do when initiating an antipsychotic treatment. ECG: several of the antipsychotic medications, typical and atypical, have been shown to prolong the QTc interval on the ECG. Prolongation of the QTc interval is of potential concern since the patient may be at risk for wave burst arrhythmia, a potentially serious ventricular arrhythmia. A QTc interval greater than 500 ms places the patient at a significantly increased risk for serious arrhythmia. QTc prolongation has been reported with varying incidence and degrees of severity. The atypical antipsychotics can also cause other cardiovascular adverse effects with, for example, orthostatic hypotension. Risk factors for cardiovascular adverse effects with antipsychotics include: known cardiovascular disease, electrolyte disorders, such as hypokaliemia, hypomagnesaemia, genetic characteristics, increasing age, female gender, autonomic dysfunction, high doses of antipsychotics, the use of interacting drugs, and psychiatric illness itself. In any patient with pre-existing cardiac disease, a pre-treatment ECG with routine follow-up is recommended.

Concluding remarks. — Patients on antipsychotic drugs should undergo regular testing of blood sugar, lipid profile, as well as body weight, waist circumference and blood pressure, with recommended time intervals between measures. Clinicians should track the effects of treatment on physical and biological parameters, and should facilitate access to appropriate medical care. In order to prevent or limit possible side effects, information must be given to the patient and his family on the cardiovascular and metabolic risks. The cost-effectiveness of implementing these

recommendations is considerable: the costs of laboratory tests and additional equipment costs (such as scales, tape measures, and blood pressure devices) are modest. The issue of responsibility for monitoring for metabolic abnormalities is much debated. However, with the prescription of antipsychotic drugs comes the responsibility for monitoring potential drug-induced metabolic abnormalities. The onset of metabolic disorders will imply specific treatments. A coordinated action of psychiatrists, general practitioners, endocrinologists, cardiologists, nurses, dieticians, and of the family is certainly a key determinant to ensure the optimal care of these patients.
© L'Encéphale, Paris, 2009.

Introduction

L'intérêt porté à la santé physique des patients souffrant de pathologie mentale sévère est récent. Depuis une vingtaine d'années, le nombre croissant de travaux sur l'association entre pathologies organiques et pathologies mentales a permis de confirmer l'existence d'une comorbidité. Par ailleurs, de nombreuses études ont constaté une surmortalité par des causes naturelles (désignées ainsi à la différence des suicides et des morts violentes) ainsi qu'une prévalence accrue d'affections organiques chez ces patients par rapport à la population générale. Mais quelle est la nature des liens entre les deux types de pathologies ? Il est ainsi légitime de s'interroger sur l'existence d'un lien de causalité entre elles, ou de facteurs favorisant cette association, ou encore de pathologies induites par les traitements psychotropes.

Les patients souffrant de schizophrénie ont une mortalité plus importante que la population générale [5], la cause la plus fréquente des décès étant représentée par les maladies cardiovasculaires [15]. Par ailleurs, il existe une surmortalité importante dans cette population, avec une espérance de vie écourtée de 25 ans en moyenne par rapport à la population générale [18]. Cette surmortalité est également retrouvée en France parmi les patients schizophrènes [6,14].

L'introduction des antipsychotiques en 1952 a transformé la vie des patients atteints d'une pathologie mentale sévère, mais ces neuroleptiques classiques avaient des effets secondaires importants, notamment sur le plan neurologique. Depuis une douzaine d'années, l'introduction des antipsychotiques atypiques ou de seconde génération a été largement promue en raison de leur efficacité clinique et des effets secondaires moins importants que ceux des neuroleptiques classiques, notamment sur le plan des effets extrapyramidaux. Mais de nombreuses publications font état de l'association de leur emploi avec la survenue d'une prise pondérale, de diabète, de dyslipidémie [3,9,10,18,20]. De fait, les patients atteints de pathologie mentale sévère ont une prévalence élevée d'anomalies métaboliques, incluant l'obésité, le diabète et la dyslipidémie.

Les comorbidités

Toutes les études de comorbidité montrent que 30 à 60% des patients consultants ou hospitalisés présentent au moins une pathologie organique associée. Les maladies cardiovasculaires s'inscrivent pour leur immense majorité dans le cadre de facteurs de risque primaires et modifiables, tels que la surcharge pondérale, le tabagisme, le diabète, l'hypertension artérielle, les anomalies lipidiques [17], mais également le mode de vie, une mauvaise hygiène alimentaire, le défaut d'exercice musculaire, la sédentarité, mais

aussi de facteurs de risque non modifiables : l'âge, le sexe, les antécédents familiaux et personnels (Tableau 1).

Surcharge pondérale

Les travaux d'Allison et al. [2] suggéraient déjà que les patients schizophrènes étaient en surcharge pondérale, avec une variabilité de prise de poids selon les molécules antipsychotiques utilisées. L'inactivité, l'apathie, les mauvaises conditions socioéconomiques, une mauvaise habitude alimentaire contribuent à cette surcharge pondérale.

Diabète

L'incidence élevée de diabète type II avait déjà été rapportée chez les patients naïfs de tout traitement, avec une prédisposition génétique [16]. De plus, avant l'ère des antipsychotiques, plus de 15% de patients schizophrènes naïfs présentaient une hyperglycémie, une insulïnémie élevée et une hypercortisolémie [27].

Le syndrome métabolique

Ce syndrome associe des anomalies clinicométaboliques avec l'obésité abdominale, l'hypertension artérielle, des anomalies du bilan lipidique (augmentation des triglycérides et diminution du HDL cholestérol) et glycémique. Il ne s'agit pas en soi d'une entité pathologique, mais d'un ensemble de perturbations cliniques et biologiques très faciles à diagnostiquer dans une pratique quotidienne, dont la vertu essentielle est de repérer des individus à risque majoré de développer des complications métaboliques et cardiovasculaires.

Le principal facteur de risque reste l'obésité abdominale qui correspond à l'accumulation pathologique de graisse périviscérale qui peut être détectée facilement par la mesure du périmètre abdominal. L'obésité abdominale est directement associée à une prévalence accrue de l'insulinorésistance, du diabète, de dyslipidémie, et de maladies cardiovasculaires.

Les publications font état d'une prévalence autour de ce syndrome, entre 28 et 60% en cas de schizophrénies [22,23,25] et de 30% en cas de troubles bipolaires [11]. La prévalence du syndrome métabolique chez des patients souffrant de troubles dépressif majeur unipolaire demeure insuffisamment documentée, mais il semble d'une part que la prévalence du diabète et de l'obésité est 1,5 à deux fois plus importante dans les troubles de l'humeur qu'en population générale et d'autre part, que la dépression est un facteur de risque cardiovasculaire reconnu avec un risque

Tableau 1 Facteurs de risque cardiovasculaire des patients atteints de pathologie mentale sévère.

Facteurs de risque non modifiables	Facteurs de risque modifiables	Prévalence estimée en %	
		Schizophrénie	Troubles bipolaires
Sexe	Surcharge pondérale	44–45	21–49
ATCD familiaux	Tabagisme	54–75	54–68
ATCD personnels	Diabète	13–15	8–17
Âge	Hypertension	19–58	35–39
	Dyslipidémie	25	23

relatif compris entre 1,5 et deux [24,26]. Plusieurs organisations ont défini les critères diagnostiques de ce syndrome (OMS, NCEP-ATPIII, ADA-APA...). On retiendra la définition récente de l'International Diabetes Federation [1] qui prend en compte les spécificités ethniques :

- l'obésité abdominale, critère obligatoire, est définie pour une population européenne, maghrébine, africaine par un tour de taille supérieur ou égal à 94 cm chez l'homme et supérieur ou égal à 80 cm chez la femme ;
- à ce critère s'ajoutent au moins deux autres critères parmi les quatre suivants :
 - des valeurs tensionnelles supérieures ou égales à 130 mmHg pour la pression artérielle systolique et supérieure ou égale à 85 mmHg pour la pression artérielle diastolique,
 - une hypertriglycéridémie supérieure ou égale à 1,50 g/l,
 - un HDL cholestérol : inférieur à 0,40 g/l chez l'homme inférieur à 0,50 g/l chez la femme
 - une glycémie à jeun : supérieure ou égale à 1 g/l.

La problématique actuelle

En raison de l'association étroite entre obésité, diabète, dyslipidémie et maladies cardiovasculaires, il est légitime de s'interroger sur les relations entre la prescription des antipsychotiques et la survenue de ces facteurs de risque cardiovasculaire, d'autant que les polyaddictions, les facteurs de risque primaires observés dans les schizophrénies ou troubles bipolaires constituent en eux-mêmes des facteurs de risque cardiovasculaires importants. Il convient néanmoins de souligner que la multiplicité des traitements antipsychotiques utilisés chez les patients rend délicate l'individualisation de risques spécifiquement associés à une molécule. Cependant, certains antipsychotiques sont plus volontiers associés à la survenue de complications métaboliques (Tableau 2) [3,10].

Recommandations existantes

Des recommandations ont été publiées pour le suivi des patients traités par antipsychotiques au regard du développement des anomalies métaboliques : six propositions de recommandations furent publiées entre 2004 et 2005, dont nous résumons dans le Tableau 3 les principales caractéristiques [3,4,8,10,13,19–21]. Comme on peut le constater, il n'existe pas de consensus, avec des différences entre les propositions d'évaluation et de suivi.

Les enjeux des recommandations

Les recommandations visent surtout à :

- dépister les patients à risque métabolique et cardiovasculaire, justifiant une évaluation et un suivi plus étroits ;
- évaluer les patients à risque ;
- assurer le suivi des patients.

Dépistage

Il est important de définir les facteurs exposant au risque de développer des anomalies métaboliques et cardiovasculaires.

Schématiquement, ce dépistage doit porter sur :

- les facteurs médicaux : surcharge pondérale, dyslipidémie, hypertension artérielle, diabète ou intolérance au glucose, antécédents de syncope, facteurs de risque d'arythmie cardiaque, facteur de risque de thrombose veineuse ;
- les facteurs comportementaux : mauvaise hygiène alimentaire, tabagisme et autres addictions, inactivité physique, stress, polymédications ;
- les facteurs génétiques : contexte ethnique, histoire familiale de maladies métaboliques ou cardiovasculaires, de mort subite.

Tableau 2 Association de la prise d'antipsychotiques avec la survenue de troubles métaboliques. Adapté de [3].

Antipsychotiques atypiques et anomalies métaboliques			
Produits	Surcharge pondérale	Risque de diabète	Dyslipidémie
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Rispéridone	++	RC	RC
Quétiapine ^a	++	RC	RC
Aripiprazole ^b	+/-	-	-
Ziprasidone ^{a,b}	+/-	-	-

^aProduits non commercialisés en France.

^bNouveaux produits avec données à long terme limitées.

RC : résultats contradictoires.

+ : ↑.

- : pas d'effet.

Tableau 3 Principales recommandations publiées.

	Mount Sinai [8]	Australie [21]	ADA-APA [3]	Belgique [10]	Royaume-Uni [4,13]	Canada [19,27]
Patients à surveiller						
	Schizophrènes tout antipsychotique	Tous patients tout antipsychotique	Tout patient AA	Schizophrènes AA	Schizophrènes tout antipsychotique	Schizophrènes
Glycémie à jeun	X	X	X	X	X	X
Glycémie à n'importe quel moment de la journée		X			X	
HbA _{1c}	Si glycémie à jeun : pas possible			non	oui	
HGPO				X		Suivi glycémie
Lipides	X	X	X	X		X
Poids	X	X	X	X		X
Périmètre abdominal	X	X	X	X		X
Taille	X	X	X	X		X
Ratio TT/TH		X				
TA		X	X	X		X
ATCD familiaux	X	X	X	X		X
ATCD médicaux personnels	X	X	X	X		X
Ethnicité	X	X		X		X
Tabagisme				X		X
Hygiène alimentaire		X		X		X
Activité physique						
Signes et symptômes de diabète	X		X	X	X	X

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; TA : tension artérielle ; TT : tour de taille (périmètre abdominal) ; TH : tour de hanches ; AA : antipsychotiques atypiques ; ADA : American Diabetes Association ; APA : American Psychiatric Association ; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée.

Évaluation des patients

Cette évaluation inclut de façon essentielle la recherche de facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires. Par ailleurs, la recherche d'anomalies ECG sera importante à effectuer pour se prémunir de la survenue de troubles du rythme associés à la prise de certains antipsychotiques.

L'évaluation globale du risque métabolique et cardiovasculaire constitue un volet primordial et inclura de façon complémentaire les données de l'interrogatoire, de l'examen physique et des données biologiques. L'interrogatoire portera sur les éléments suivants :

- les symptômes cliniques évocateurs de diabète : syndrome polyuropolydipsique, asthénie, amaigrissement, nausées, vomissements, douleurs abdominales, déshydratation, polyurie ;
- les valeurs antérieures de la glycémie, d'hyperglycémie provoquée par voie orale, ou d'HbA1c ;
- l'histoire familiale de diabète et/ou d'obésité. Les antécédents familiaux de diabète de type 2 sont plus fréquents dans la population schizophrène qu'au sein de la population générale. Par ailleurs un patient sur trois a des antécédents familiaux de diabète de type 2 [16] ;
- le mode de vie favorise les troubles métaboliques et par conséquent les problèmes cardiovasculaires :
 - le tabagisme, cause d'un tiers des infarctus du myocarde est 1,5 à trois fois plus élevé chez les patients schizophrènes par rapport à la population générale,
 - la sédentarité : elle est importante chez les patients : absence fréquente de travail, isolement social, nombre d'heures passées devant la télévision, effets sédatifs de certains traitements et bien entendu symptômes déficitaires même de la maladie (repli sur soi),
 - les habitudes alimentaires sont bien connues et le régime est particulièrement pauvre en fibres, fruits et légumes (vitamines C et E) et riche en graisses saturées et en sucres rapides. Ce régime favorise la surcharge pondérale et les troubles lipidiques. Les choix alimentaires portent sur des aliments à forte densité énergétique (glucides, lipides) et pauvre en micronutriments (fibres, vitamines). Par ailleurs, l'utilisation importante de sel favorise l'hypertension artérielle ;
- les médicaments interférant avec le métabolisme glucidique et lipidique (valproate, lithium...). Les thymorégulateurs sont souvent associés avec les antipsychotiques chez un quart à un tiers des patients : ainsi le lithium entraîne une augmentation de poids chez 30 à 60 % des patients et le valproate chez 70 % ;
- les facteurs de risque d'athérosclérose : tabagisme, HTA, obésité, dyslipidémie, contexte familial de morbidité ou de mortalité cardiovasculaire ;
- les traitements en cours : antidiabétiques, hypolipémiants, antihypertenseurs etc. ;
- les autres addictions : alcool, cannabis...

Examen physique

L'accent doit être mis sur les points suivants :

- une mesure du poids, de la taille et de l'indice de masse corporelle ($IMC = \text{Poids/Taille}^2, \text{kg/m}^2$) :
 - $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2 =$ obésité,
 - $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2 =$ surcharge pondérale ;
- un périmètre abdominal : selon les critères définis par l'IDF pour les populations européennes, maghrébines ou africaines, un périmètre abdominal normal est inférieur à 94 cm chez l'homme, et à 80 cm chez la femme. Le périmètre abdominal se mesure en position debout, sans habit et sans ceinture, en expiration normale, le mètre ruban étant placé en antérieur au niveau de l'ombilic, et sur les flancs à mi-chemin entre la dernière côte et la crête iliaque ;
- une pression artérielle : sont considérées comme anormales des valeurs de la PA systolique supérieures ou égales à 130 mmHg et/ou de la PA diastolique supérieure ou égale à 85 mmHg ;
- l'examen clinique doit être complet, en particulier cardiaque et vasculaire.

Bilan biologique

Il est fondamental de doser :

- une glycémie à jeun :
 - une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l (7mmol/l) à deux reprises définit le diabète,
 - une glycémie supérieure ou égale à 1,0 g/l et inférieure à 1,26 g/l définit une hyperglycémie à jeun, traduisant un état prédiabétique ;
- à défaut de disposer d'une glycémie à jeun, le diabète se définit comme une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) à tout autre moment de la journée (non à jeun) ;
- l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) : cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, triglycérides.

Recherche d'anomalies ECG

- La question d'une pratique systématique de l'ECG reste d'actualité. Plusieurs médicaments antipsychotiques sont associés sur l'ECG à l'allongement de l'espace QT, qui est un facteur prédictif de l'arythmie [7,12,20]. Des précautions sont nécessaires lors des associations des antipsychotiques ou d'autres psychotropes. Une précaution particulière est également nécessaire en cas d'association d'antipsychotiques et des médicaments connus pour leurs effets pharmacocinétiques et interactions pharmacodynamiques pour accroître les effets secondaires cardiovasculaires ;
- d'autres facteurs s'associent plus volontiers avec un espace QTc long et doivent donc inciter à pratiquer un ECG de repos : on peut ainsi le recommander pour tous les patients d'un âge supérieur à 50 ans chez l'homme, supérieur à 60 ans chez la femme, ou en présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire. Cela sera également pertinent en cas de maladies cardiovasculaires connues (cardiopathies ischémiques, congestives, bloc auriculoventriculaire), de syndrome de QTc long et

Tableau 4 Recommandations de suivi^a.

	To	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Trimestrielle	Annuelle
Histoire personnelle/familiare	x					x
Poids et IMC	x	x	x	x	x	
Périmètre abdominal	x	x				x
Glycémie à jeun	x			x		x
Évaluation d'une anomalie lipidique	x			x		x
ECG ^b	x	x				x
Pression artérielle	x			x		x

^aLa fréquence des intervalles peut être plus rapprochée en fonction des données cliniques.

^bUn ECG de base est fortement recommandé et le contrôle dépend des facteurs primaires de risque cardiovasculaire.

chez les sujets ayant des conduites addictives, surtout ceux abusant de l'association alcool et cocaïne ;

- les antipsychotiques de seconde génération ont été rarement associés à un allongement de QTc, mais la co-prescription avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT doit être prise en compte [12] ;
- un espace QTc supérieur à 500 ms contre-indique l'utilisation des antipsychotiques ;
- un contrôle associé de la kaliémie est une précaution utile ;
- l'existence d'anomalies ECG justifie le recours à un avis cardiologique.

Assurer le suivi

Selon les recommandations de plusieurs sociétés savantes, [3,10,19,20], le patient doit bénéficier à l'initiation du traitement par antipsychotiques d'un suivi rapproché, à la quatrième, huitième et douzième semaine. Le **Tableau 4** résume les intervalles conseillés pour la mesure des paramètres cliniques et biologiques essentiels. Ce tableau de recommandations a été conçu par les experts français.

Il est important de rechercher tout au long du suivi les signes évocateurs d'un diabète. Les signes d'insuffisance cardiaque : fatigabilité, dyspnée, douleur thoracique, fièvre sont à rechercher tout particulièrement dans les six semaines suivant le début du traitement.

Que faire en cas d'apparition d'anomalies métaboliques ou tensionnelles ?

En cas de glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,0 g/l et inférieure à 1,26 g/l

- Cette valeur doit être confirmée par un second dosage ;
- réévaluer les facteurs de risque cardiovasculaire ;
- la prise en charge justifie :
 - dans tous les cas la mise en place de mesures hygiéno-diététiques adaptées,
 - outre les adaptations hygiéno-diététiques, l'emploi de metformine est envisageable pour éviter l'évolution vers un diabète franc,
 - l'avis d'un spécialiste (diabétologue/endocrinologue) doit être sollicité.

En cas de diabète (glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l ou glycémie à tout autre moment de la journée supérieure ou égale à 2 g/l)

- Une prise en charge sur le plan hygiéno-diététique : l'activité physique et les recommandations nutritionnelles sont toujours indispensables ;
- le recours à un avis spécialisé est vivement recommandé et la stratégie médicamenteuse sera discutée ;
- une glycémie supérieure à 3 g/l justifie une prise en charge rapide. Une cétonurie sera recherchée de façon systématique si la glycémie est supérieure à 2,5 g/l.

En cas de dyslipidémie

- La dyslipidémie peut correspondre à l'existence des anomalies suivantes isolées ou associées (**Tableau 5**) ;
- en cas de valeurs dans la limite haute de LDL-cholestérol ou de triglycérides, des mesures hygiéno-diététiques doivent être recommandées dans une première étape ;
- en cas de valeurs hautes ou très hautes LDL-cholestérol ou de triglycérides, un avis spécialisé sera pertinent afin de décider de la mise en place et du suivi du traitement hypolipémiant.

Tableau 5 Interprétation du bilan lipidique.

Paramètre	Valeur/Signification de la valeur
LDL – Cholestérol	< 1,00 g/l optimale
	1,00–1,29 g/l presque optimale
	1,30–1,59 g/l limite haute
	1,60–1,89 g/l haute
	1,90 g/l très haute
Cholestérol total	2,00 g/l souhaitable
	2,00–2,39 g/l limite haute
	≥ 2,40 g/l haute
HDL-Cholestérol	< 0,40 g/l (homme) basse
	< 0,50 g/l (femme) basse
	> 0,60 g/l haute
Triglycérides	< 1,50 g/l souhaitable
	> 1,50 g/l haute

En cas d'hypertension artérielle

- La décision du traitement va dépendre de la présence ou non des facteurs de risque cardiovasculaire associés ;
- l'association du diabète à une HTA majeure le risque cardiovasculaire ;
- les mesures hygiéno-diététiques sont toujours recommandées ;
- l'avis d'un spécialiste est important pour la mise en place d'un traitement hypotenseur.

En cas de prise de poids excessive

- Celle-ci doit tout d'abord être prévenue : cela justifie la mise en place de recommandations sur le mode de vie (alimentation, activité physique) lors de la mise en place du traitement et le rappel régulier de ces recommandations au cours du traitement ;
- concernant les mesures diététiques et l'activité physique, il conviendra ainsi de recommander :
 - la consommation régulière de fruits et légumes,
 - de préférer les sucres à index glycémique faible par rapport à ceux à index glycémique élevé,
 - d'éviter les boissons sucrées,
 - de pratiquer un exercice physique au moins 15 minutes par jour, et dans l'idéal 30 minutes,
 - en l'absence de réponse satisfaisante à ces mesures, un avis spécialisé est recommandé.

Quand changer l'antipsychotique ?

La survenue d'anomalies clinicométaboliques lors du suivi d'un traitement antipsychotique doit faire penser à un changement d'antipsychotique :

- en cas de prise de poids supérieur ou égal à 7% du poids initial, on peut envisager une substitution par un autre antipsychotique moins délétère sur le plan métabolique ;
- il faut toujours tenir compte du contexte psychiatrique et la question du meilleur compromis entre le bénéfice espéré d'une molécule et les effets secondaires attendus devra toujours être soulevée.

Quelles recommandations pour les patients atteints de pathologie mentale sévère et traités ?

Les antipsychotiques et surtout les antipsychotiques atypiques sont utilisés dans de nombreuses indications : psychose, trouble bipolaire, dépression psychotique, autisme etc.

Les données concernant la relation entre d'autres pathologies mentales que la schizophrénie ou le trouble bipolaire et l'existence de désordres métaboliques sont limitées. Quoi qu'il en soit, les patients atteints de troubles unipolaires sont aussi à risque d'anomalies clinicométaboliques. Une attitude prudente s'impose donc et les recommandations précitées : bilan initial, suivi s'appliquent également à ce groupe de patients.

Tableau 6 Coût des équipements et des actes nécessaires au suivi somatique.

Paramètre physique achats ^a	
ECG avec interprétation et calcul QTC	(pour l'appareil) 1400 € l'acte = 13,52 €
Pèse-personne	79 €
Mini-toise	24 €
Tensiomètre	52 €
Mètre-ruban centimétrique	6,90 € ou gratuit
Paramètre biologique en « B » ^b	
NFS	B35
VS	B10
Ionogramme	B60
Glycémie	B10
Bilan lipidique	B70

^aCoût moyen d'achat.

^bValeur de B : 0,27 €.

Information du patient

Avant de débuter un traitement antipsychotique, la nécessité de ce traitement, les avantages et l'exigence d'une bonne observance doivent être discutés avec les patients. Par la même occasion, il faut informer les patients des facteurs de risque primaires modifiables et des effets secondaires du traitement prescrit. Cette information doit concerner l'entourage familial et/ou la personne de confiance.

Cette information, aussi claire et simple que possible, doit inclure le risque de diabète ou d'intolérance au glucose, de prise pondérale, d'anomalies lipidiques et les mesures préventives à envisager : hygiène alimentaire, exercice physique...

Quels coûts ?

Il est important d'évaluer le coût des examens complémentaires, tout en connaissant le niveau socioéconomique des patients.

Voici en terme de coûts les paramètres physiques et biologiques (Tableau 6) :

Le dosage des deux paramètres biologiques obligatoires (glycémie et lipides) est pris en charge par la Sécurité sociale.

La responsabilité

Tout dépend de la juridiction et des lois qui diffèrent d'un pays à un autre. Mais plusieurs points communs peuvent être identifiés.

Qui doit pratiquer l'examen physique ?

Qui doit prescrire les examens biologiques de base ?

La mise en place d'un traitement est sous la responsabilité du médecin prescripteur. Il est donc nécessaire que le médecin prescripteur soit à l'origine des examens biologiques, aussi bien en bilan initial qu'en suivi. On doit surtout insister sur la collaboration étroite entre

psychiatre, médecin traitant, spécialistes (cardiologue, endocrinologue) pour une meilleure prise en charge des patients.

Nécessité d'une approche globale

Plus que jamais, il faut insister sur le fait que la santé physique est à intégrer dans une prise en charge globale. La dimension psychiatrique prévalente des soins ne doit pas empêcher une évaluation physique initiale et régulière.

Conclusion

Les patients souffrant de pathologie mentale sévère ont des taux élevés d'anomalies métaboliques et un accès souvent limité aux soins médicaux généraux. Le dépistage et la surveillance de ces anomalies métaboliques doivent s'inscrire dans la pratique psychiatrique et inclure la recherche systématique des facteurs de risque primaires ainsi que le suivi des effets secondaires du traitement antipsychotique. L'évaluation de la balance bénéfique–risque doit se faire au sein d'une collaboration étroite entre psychiatre et somaticien, toujours au cas par cas et ce, afin de garantir le traitement le mieux adapté à chaque patient.

Références

- [1] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, et al. The metabolic syndrome: a worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–62.
- [2] Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686–96.
- [3] American Diabetes Association, American Psychiatry Association, American Association of Clinical Endocrinologists, et al. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;7: 596–601.
- [4] Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity, and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol* 2007;21:357–73.
- [5] Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess of mortality in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:12–7.
- [6] Casadebaig F, Philippe A. Mortality in schizophrenic patients, 3 years follow-up of a cohort. *Encéphale* 1999;25:329–37.
- [7] CSISG. Minimizing the risks associated with significant QT prolongation in people with schizophrenia: a consensus statement by the Cardiac Safety in Schizophrenia Group. *Austr Psychiatry* 2002;10:115–24.
- [8] Covel NH, Jackson CT, & Weissman EM. Health monitoring for patients who have schizophrenia. Summary of the Mount Sinai Conference recommendations. *Postgrad Med* 2006; spec. N° 20–6.
- [9] De Hert M, Van Winkel R, Van Eyck D, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2:14–7.
- [10] De Nayer A, De Hert M, Scheen A, et al. Conference report: Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2005;9:130–7.
- [11] Faglioni A, Franck E, Scott JA, et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005;7:424–30.
- [12] Gury C, Canceil O, Iaria P. Antipsychotiques et sécurité cardiovasculaires: données actuelles sur les allongements de l'intervalle QT et le risque d'arythmies ventriculaires. *Encéphale* 2000;XXVI:62–72.
- [13] Mackin P, Bishop DR, Watkinson HMO. A prospective study of monitoring practices for metabolic diseases in anti-psychotic treated community psychiatric patients. *BMC Psychiatry* 2007;7:28–33.
- [14] Montout C, Casadebaig F, Lagnoui R, et al. Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. *Schizophren Res* 2002;57:147–56.
- [15] Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1993;163:183–9.
- [16] Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet* 1989;8636:495.
- [17] Nasrallah H, Mc Evoy J, Meyer J. Low rate of treatment for metabolic disorders in the CATIE schizophrenia trial at baseline: healthcare disparities in schizophrenia. In: Paper presented at ACNP 44th Annual Meeting. 2005.
- [18] Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of anti-psychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007;68:S20–7.
- [19] Poulin MJ, Cortese L, Williams R. Atypical antipsychotics in psychiatric practice: practical implications for clinical monitoring. *Can J Psychiatry* 2005;50:555–62.
- [20] Reilly JG, Avis SA, Ferrier IN, et al. QTC-interval abnormalities and psychiatric drug therapy in psychiatric patients. *The Lancet* 2000;355:1048–52.
- [21] Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:1–30.
- [22] Ryan MC, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. *Life Sci* 2002;71:239–57.
- [23] Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:284–9.
- [24] Schulz R, Beach SR, Ives DG, et al. Association between depression and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Int Med* 2000;160:1761–8.
- [25] Srisurapanont M, Likhitsathian S, Boonyanaruthee V, et al. Metabolic syndrome in Thai schizophrenic patients: a naturalistic one year follow-up study. *BMC Psychiatry* 2007;7:14–7.
- [26] Toalson P, Ahmed S, Hardy T, et al. The metabolic syndrome in patients with severe mental illness *Prim Care Companion J. Clin Psychiatry* 2004;6:152–8.
- [27] Woo V, Harris SB, Houden RL. Canadian Association position paper: antipsychotic medications and associated risks of weight gain and diabetes. *Can J Diab* 2005;29:111–2.