

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2020

THESES 2020 TOU3 2024

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

BAHI QANDIL

IMPACT PHARMACEUTIQUE SUR LE SUIVI CLINICO-BIOLOGIQUE A L'INSTAURATION
D'UN PREMIER ANTIPSYCHOTIQUE EN PSYCHIATRIE :
COMMENT REDUIRE LE RISQUE DE SYNDROME METABOLIQUE IATROGENE ?

8 juillet 2020

Directeur de thèse : Dr CATY-VILLA Christelle

JURY :

Président : Pr PICARD Nicolas

1er assesseur : Dr GENIAUX Hélène

2ème assesseur : Dr DONON-PAPAIIOANNOU Christelle

3ème assesseur : Dr MESSER Nathalie

4ème assesseur : Dr CESTAC Philippe

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 2 mars 2020

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUT K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAEEVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Assistants Hospitolo-Universitaires	
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique

Remerciements

Aux membres du jury,

Au Professeur Nicolas PICARD, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury, mais aussi pour votre enseignement et vos cours enrichissants à la faculté de pharmacie de Limoges.

Au Docteur Hélène Géniaux, pour m'avoir guidé lors de mes premiers pas d'interne et fait découvrir la pharmacovigilance. C'est un semestre qui restera un super souvenir !

Au Docteur Christelle Donon, pour ta disponibilité et tes conseils pendant tout le stage, je suis grâce à toi un peu moins mauvais en addicto !

Au Docteur Nathalie Messer, pour ta gentillesse et nos échanges durant le stage, Cadillac peut être fier d'avoir un somaticien comme toi dans ses équipes !

Au Docteur Philippe Cestac, pour avoir accepté de juger ce travail et votre disponibilité.

Et surtout à mon directeur de thèse *le docteur Christelle CATY-VILLA* sans qui cette thèse n'aurait pas été possible, tu as donné du sens à mes idées et tu as encadré parfaitement ce travail, ce qui n'est pas facile vu mes qualités en rédaction...

A mes proches,

A ma Camille, pour ton soutien et ton amour pendant ces longs mois de travail sans toi, j'ai hâte de me rattraper.

A mes parents, pour leur soutien durant ces 9 années d'études, merci de m'avoir transmis vos côtés travailleurs et acharnés, sans quoi je ne serais probablement pas là aujourd'hui

A ma bonne maman et à papé, pour cette enfance dans la nature, pour l'amour de la science, des petites et grandes questions

A mes frères et ma sœur, pour leur soutien et leur présence durant cette période. Merci Haris pour tes talents de graphiste et Nicola pour la traduction !

A toute l'équipe du centre hospitalier de Cadillac pour ces 7 mois de bons moments, vous m'avez fait aimer la psychiatrie et l'hôpital périphérique, et merci Adeline pour ton soutien et tes conseils, c'est aussi ton travail que je présente.

Au docteur Bérénice Bréchat, pour son aide à la réalisation de cette thèse.

A mes co-internes du CHU de Bordeaux avec qui j'ai eu le plaisir de partager quelques semestres avec vous,

A Jean pour ces semestres et ces cafés, « *Hard work and training, There's no secret formula. I lift heavy work hard and aim to be the best* ». RC

1	Le syndrome métabolique induit par les antipsychotiques	13
1.1	Apport théorique sur les antipsychotiques	13
1.1.1	Développement et historique	13
1.1.2	Classification et formes pharmaceutiques	13
1.1.2.1	Classification chimique	14
1.1.2.2	Classification clinique	15
1.1.2.3	Classification selon la durée d'action	18
1.1.3	Les mécanismes d'action des antipsychotiques	19
1.1.3.1	Les antipsychotiques conventionnels	19
a)	Action dopaminergique	19
b)	Action sur la voie mésolimbique	19
c)	Action sur la voie méso-corticale	19
d)	Action sur la voie nigro-striée	20
e)	Action sur la voie tubéro-infundibulaire	20
f)	Action cholinergique	20
g)	Action adrénergique	21
h)	Action histaminergique	21
1.1.3.2	Les antipsychotiques atypiques	21
a)	Le dualisme D ₂ /5-HT _{2A}	21
b)	Les récepteurs 5-HT _{1A}	22
c)	Agonisme partiel	22
1.1.4	Les effets indésirables des antipsychotiques	23
1.1.4.1	Les effets indésirables prévisibles et fréquents	23
a)	L'antagonisme dopaminergique	23
b)	L'antagonisme cholinergique	24
c)	L'antagonisme histaminergique	25
d)	L'antagonisme adrénergique	25
e)	L'antagonisme sérotoninergique	25
1.1.4.2	Les effets indésirables imprévisibles et rares	25
a)	L'action sur l'intervalle QT	26
b)	Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN)	26
c)	Toxicité hématologique	26
1.2	Le syndrome métabolique (SM)	27
1.2.1	Les différentes définitions	27
1.2.1.1	OMS (1999)	28
1.2.1.2	EGIR (1999)	28
1.2.1.3	NCEP-ATP III (2001)	29
1.2.1.4	AACE (2003)	29
1.2.1.5	IDF (2005)	30
1.2.2	La prévalence du syndrome métabolique	31
1.2.3	Physiopathologie du syndrome métabolique	32
1.2.3.1	Etiologies	32
1.2.3.2	Processus pathologique	33
1.2.3.3	Morbi-mortalité du syndrome métabolique	34
1.2.4	Prise en charge du syndrome métabolique	35
1.3	Les troubles métaboliques en psychiatrie	37
1.3.1	Prévalence et prédisposition	37
1.3.1.1	SM et schizophrénie	37

1.3.1.2	SM et bipolarité	38
1.3.1.3	SM et antipsychotiques	39
1.3.1.4	Facteurs prédictifs de la prise de poids sous ATP	39
1.3.1.5	SM indépendamment du traitement médicamenteux	40
1.3.1.6	Conclusion	41
1.3.2	Pharmacologie et physiopathologie du syndrome métabolique sous antipsychotique	41
1.3.2.1	Mécanismes pharmacologiques	41
1.3.2.2	Profil métabolique des antipsychotiques	43
1.3.3	Surveillance du syndrome métabolique iatrogène	45
1.3.3.1	Les recommandations françaises	45
1.3.3.2	Les recommandations à l'étranger	49
1.3.4	Etat des lieux de la réalisation du suivi	50
1.3.4.1	Méta-analyse de Mitchell et al	51
1.3.4.2	Etude de Morrato et al	51
1.3.4.3	Etude de Cotes et al	52
1.3.4.4	Etude de Lee et al	52
1.3.4.5	Etude de Le Pierres et al	53
1.3.4.6	Conclusion	54
1.3.5	Pistes pour l'amélioration des surveillances	54
1.3.5.1	Les recommandations nationales	54
1.3.5.2	Programmes d'éducation locaux	55
1.3.5.3	Changement de praticien dans le suivi	56
1.3.5.4	Création d'un protocole local	56
1.3.5.5	Utilisation de rappels informatiques	57
1.3.5.6	Conclusion	57
1.3.6	Prise en charge du syndrome métabolique iatrogène	58
1.3.6.1	Stratégie non pharmacologique	58
1.3.6.2	Changement d'antipsychotique	58
1.3.6.3	Ajout d'une molécule correctrice pour les troubles cardio-métaboliques	60
a)	L'aripiprazole	60
b)	Ajout de Metformine	60
c)	Ajout d'un hypolipémiant ou d'un antihypertenseur	61
1.3.6.4	Conclusion	61
1.4	La place des interventions pharmaceutiques dans le suivi clinico-biologique	62
1.4.1	Analyse et intervention pharmaceutiques : définitions	62
1.4.2	Les bénéfices attendus	63
1.4.3	Spécificités de la psychiatrie	64
1.4.3.1	L'observance	64
1.4.3.2	Le risque de rechute	64
1.4.3.3	La grande diversité d'effets indésirables	65
1.4.3.4	La dissociation somatique-psychiatrique	65
1.4.3.5	Conclusion	65
2	Etude au sein d'un centre hospitalier spécialisé en santé mentale	67
2.1	Contexte et objectifs de l'étude	67
2.1.1	Contexte	67
2.1.2	Objectifs	68
2.2	Matériel et méthode	69
2.2.1	Schéma générale de l'étude	69
2.2.2	Pré-requis	69
2.2.3	Période de réalisation des bilans clinico-biologiques	70

2.2.4	Modalités d'émission des interventions pharmaceutiques (IP)	70
2.2.5	Population étudiée	73
2.2.6	Données recueillies	75
2.2.7	Données et périodes de surveillance clinico-biologique	76
2.2.8	Caractérisation de l'état des éléments du bilan	77
2.2.9	Analyses statistiques	77
2.2.10	Schémas de synthèse de l'étude	78
2.3	Résultats	79
2.3.1	Population	79
2.3.1.1	Nombre de sujets	79
2.3.1.2	Répartition des âges	79
2.3.1.3	Répartition des sexes	79
2.3.1.4	Pathologies psychiatriques et antécédents somatiques	80
2.3.1.5	Données médicamenteuses	82
2.3.2	Présentation de l'état clinique et biologique des patients des deux populations	85
2.3.2.1	Quels sont les IMC de la population étudiée ?	85
2.3.2.2	Quelle est la proportion d'obésité abdominale ?	85
2.3.2.3	Quelle est la proportion de patients hypertendus lors de l'instauration ?	86
2.3.2.4	Quelles sont les valeurs des glycémies lors de l'instauration ?	86
2.3.2.5	Existe-t-il des anomalies du bilan lipidique à l'instauration ?	87
2.3.2.6	Quel est le nombre de patients atteints par un syndrome métabolique lors du bilan initial	87
2.3.2.7	Quelle est l'évolution du poids pendant le 1 ^{er} mois après l'instauration de l'ATP ?	88
2.3.2.8	Quelle est la prise de poids en fonction de la molécule instaurée ?	88
2.3.3	Surveillance clinico-biologique	89
2.3.3.1	Bilans M0	89
a)	Proportion de bilans M0 complets	89
b)	Suivi par paramètre	90
c)	Score M0	93
2.3.3.2	Bilans M1	94
a)	Proportion de bilans M1 complets	94
b)	Suivi par paramètre	95
c)	Score M1	96
2.3.3.3	Bilans M0 et M1	97
2.3.4	Synthèse de l'état clinique et biologique des patients	98
2.3.5	Synthèse de l'impact des interventions pharmaceutiques	98
2.4	Discussion	99
2.4.1	Analyse des résultats	99
2.4.1.1	Descriptif de la population étudiée	99
2.4.1.2	Etat clinico-biologique des patients	102
a)	Prévalence du surpoids et de l'obésité abdominale	102
b)	Mesure de la prise de poids sous ATP	104
c)	Prévalence des anomalies glycémiques	104
d)	Prévalence des anomalies lipidiques	105
e)	Prévalence du SM avant l'instauration d'un ATP	106
2.4.1.3	Suivi clinico-biologique des patients	107
2.4.1.4	Amélioration du suivi clinico-biologique par l'émission d'interventions pharmaceutiques	110
2.4.2	Limites et forces dans les choix de l'étude	111
2.4.2.1	Les forces	111
2.4.2.2	Limites	113
2.4.3	Plan d'action	115
2.4.4	Perspectives	117

LEXIQUE DES ABREVIATIONS :

ADA : American Diabetes Association

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATP : Antipsychotique

CHC : Centre Hospitalier de Cadillac

CMP : Centre Médico-Psychologique

DT2 : Diabète de Type 2

EAL : Exploration des Anomalies Lipidiques

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelle

FDA : Food and Drug Administration

FFP : Fédération Française de Psychiatrie

HTA : Hypertension Artérielle

IDF : Fédération Internationale du Diabète

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : High Density Lipoprotein

IMC : Indice de Masse Corporelle

IP : Intervention Pharmaceutique

LDL : Low Density Lipoprotein

NCEP : Nation Cholesterol Education Program

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RR : Risque Relatif

SM : Syndrome Métabolique

SMN : Syndrome Malin des Neuroleptiques

VLDL : Very Low-Density Lipoprotein

Introduction et contexte

Le développement des antipsychotiques a marqué une nouvelle ère thérapeutique après la découverte du premier neuroleptique dans les années 1950. Leurs principales indications demeurent les symptômes psychotiques, même s'ils offrent également des perspectives de traitement pour certains troubles de la personnalité ou du comportement. Leur efficacité certaine est cependant à contrebalancer avec la présence de nombreux effets indésirables liés à leurs mécanismes d'action. Depuis environ une vingtaine d'années, une seconde génération d'antipsychotiques a prouvé son efficacité et ses faibles impacts neurologiques. Cependant, une autre catégorie d'effets indésirables est majorée : celle des troubles métaboliques.

L'espérance de vie des patients présentant une pathologie psychiatrique (schizophrénie, trouble bipolaire ou dépression) est réduite de 13 à 30 ans (1) par rapport à la population générale. La principale raison de cette surmortalité n'est pas seulement liée aux suicides, mais à la présence d'affections somatiques bien plus fréquentes que dans la population générale. En effet, les patients atteints de pathologies psychiatriques ont deux fois plus de risques de mourir d'une pathologie cardiovasculaire (2), en raison des affections métaboliques très fréquentes, comme l'obésité, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies ou le diabète de type 2 (DT2), qui sont souvent associées à la consommation de tabac.

Cet ensemble d'affections est regroupé sous le nom de syndrome métabolique. La littérature associe fortement la survenue de ce syndrome avec la schizophrénie ou la bipolarité que le patient soit naïf ou traité par antipsychotiques (3). Ce syndrome est détectable à l'aide d'un suivi clinico-biologique à l'instauration du médicament et tout au long de la prise en charge du patient. L'ANSM a, en 2010 et en 2018, rappelé les règles de surveillance clinico-biologique lors de l'introduction d'antipsychotiques.

Plusieurs travaux ont démontré que ce suivi était peu réalisé (4), et qu'un effort de la part des prescripteurs devrait être entrepris pour se rapprocher au maximum des recommandations. La validation pharmaceutique des prescriptions assurant la sécurité de la prise en charge médicamenteuse semble coïncider avec ce besoin.

L'objectif du travail présenté est d'évaluer l'impact pharmaceutique sur l'optimisation du suivi clinico-biologique du syndrome métabolique induit par les antipsychotiques. Le but est de prendre en charge rapidement celui-ci grâce à une détection précoce. Le travail proposé ici se déroule en deux parties.

La première présente les antipsychotiques et troubles métaboliques avec une revue des spécificités du syndrome métabolique iatrogène ainsi que des surveillances et prise en charge associées.

La seconde partie est une étude cas témoins analysant la prescription de bilans clinico-biologiques précoces et spécifiques au syndrome métabolique à l'instauration d'un antipsychotique. Elle repose sur l'optimisation du suivi par l'intervention d'un pharmacien. Les objectifs et la méthodologie de l'étude seront détaillés. Les résultats complets seront présentés, analysés et confrontés aux limites de l'étude. Enfin, un plan d'actions et des perspectives de travail seront proposés.

1 Le syndrome métabolique induit par les antipsychotiques

1.1 Apport théorique sur les antipsychotiques (ATP)

1.1.1 Développement et historique

La chimiothérapie des psychoses a profondément modifié la psychiatrie. Avant 1952, il n'y avait que peu de thérapies médicamenteuses pour prendre en charge ces psychoses. Le traitement reposait sur des sédatifs à base d'opioïdes, de barbituriques, ou d'autres moyens assez peu éthiques à l'heure actuelle comme les contentions par camisolles de force, les lobotomies, ou les comas insuliniques pour ne citer que ceux-ci.

Les prémices de cette histoire se sont donc déroulées au début des années 1950, grâce au Dr Laborit, chirurgien des armées, qui s'intéressait aux méthodes d'anesthésie. Il fut un des premiers à utiliser la prométhazine (PHENERGAN®) dans un but hypnotique associé à la péthidine et le protoxyde d'azote. Il découvre avec son associé la capacité de l'hydrochloride de diéthazine (molécule proche de la prométhazine) à calmer un état d'anxiété et d'agitation sans perte de connaissance grâce à l'anesthésie d'une patiente pour une chirurgie esthétique nasale sans masque facial. Leurs travaux sont reconnus et donnent l'indication à chercher dans cette direction pour les industriels.

Un chimiste de Rhône-Poulenc, Paul Charpentier, synthétise à partir de la prométhazine, la chlorpromazine (LARGACTIL®) en 1950. Mais ce n'est qu'en 1952 que la molécule est utilisée dans son indication actuelle par deux psychiatres Delay et Deniker informés des travaux de Laborit sur l'impact des dérivées phénothiazines. Les effets sont alors perçus sur les hallucinations, les délires, et l'affect ; le premier neuroleptique était donc né.

Ce n'est qu'avec l'apparition durant les années 1990, d'une nouvelle génération d'antipsychotique que la tolérance neurologique des antipsychotiques s'est vu améliorée avec le développement de la clozapine ou de la rispéridone par exemple. (5)

1.1.2 Classification et formes pharmaceutiques

La classification des antipsychotiques est probablement une des plus complexes classifications de tous les médicaments. En effet, ils existent un grand nombre de molécules,

souvent très différentes en termes d'effet clinique, mais aussi de nombreuses conformations moléculaires capables d'exercer l'effet antipsychotique.

1.1.2.1 Classification chimique

La classification chimique, assez simple à imaginer, permet de séparer en classe chimique les molécules pour former des groupes de structures similaires. Ces médicaments ont tous une structure complexe, associant plusieurs cycles à des chaînes de différentes natures.

Deux grands groupes sont à dissocier initialement en raison de leurs profils pharmacologiques très différents :

- Les antipsychotiques de première génération appelés initialement « neuroleptiques ».

Il en existe cinq classes principales :

- Les phénothiazines avec le TERCIAN® (cyamémazine) ou le LARGACTIL® (chlorpromazine)
 - Les butyrophénones avec l'HALDOL® (halopéridol) ou le DIPIPERON® (pipampérone)
 - Les thioxanthènes avec le CLOPIXOL® (zuclopenthixol) ou le FLUANXOL® (flupentixol)
 - Les dibenzo-oxazépines avec le LOXAPAC® (loxapine)
 - Les benzamides avec le SOLIAN® (amisulpride) ou le TIAPRIDAL® (tiapride)
-
- Les antipsychotiques atypiques ou de seconde génération.
- Les dibenzodiazépines : avec le LEPONEX® (clozapine) ou le XEROQUEL® (quétiapine)
 - Les benzisoxazoles : avec le RISPERDAL® (rispéridone)
 - Les quinolinones : avec l'ABILIFY® (aripiprazole)

La pertinence de la distinction selon les critères chimiques est liée au fait que les médicaments appartenant à telle ou telle classe chimique partagent certaines caractéristiques. En réalité, les effets cliniques d'un antipsychotique donné découlent de sa structure chimique

et de son profil d'action sur les différents récepteurs. Cependant, sa formule chimique ne permet pas de prédire de façon certaine les effets thérapeutiques d'un médicament. C'est donc pour cela qu'une classification selon les effets cliniques a été développée.

1.1.2.2 *Classification clinique*

Il existe de nombreuses classifications des antipsychotiques en fonction de leurs effets cliniques. Une des plus anciennes est celle de Lambert et Revol(1960)(6), cette classification oppose les effets sédatifs des antipsychotiques d'un coté à ceux incisifs de l'autre. Sur un axe de gauche à droite, les molécules situées donc à l'extrémité gauche sont sédatives et permettent d'agir sur l'agitation et l'anxiété. Cependant, très souvent cette action sédative est associée à un important impact végétatif. De l'autre côté, les molécules incisives sont capables de réduire les hallucinations ou le délire, mais sont aussi souvent associées à des troubles extrapyramidaux sérieux.

Après celle-ci, d'autres classifications ont permis d'affiner les caractéristiques des ATP grâce à des descriptions plus détaillées. Delay et Deniker (1961) (7) ont utilisé des histogrammes pour décrire, pour chaque molécule, les actions sur l'excitation (effets sédatifs), le délire et les hallucinations (effets antipsychotiques) mais aussi sur l'inertie (effet anti-déficitaire).

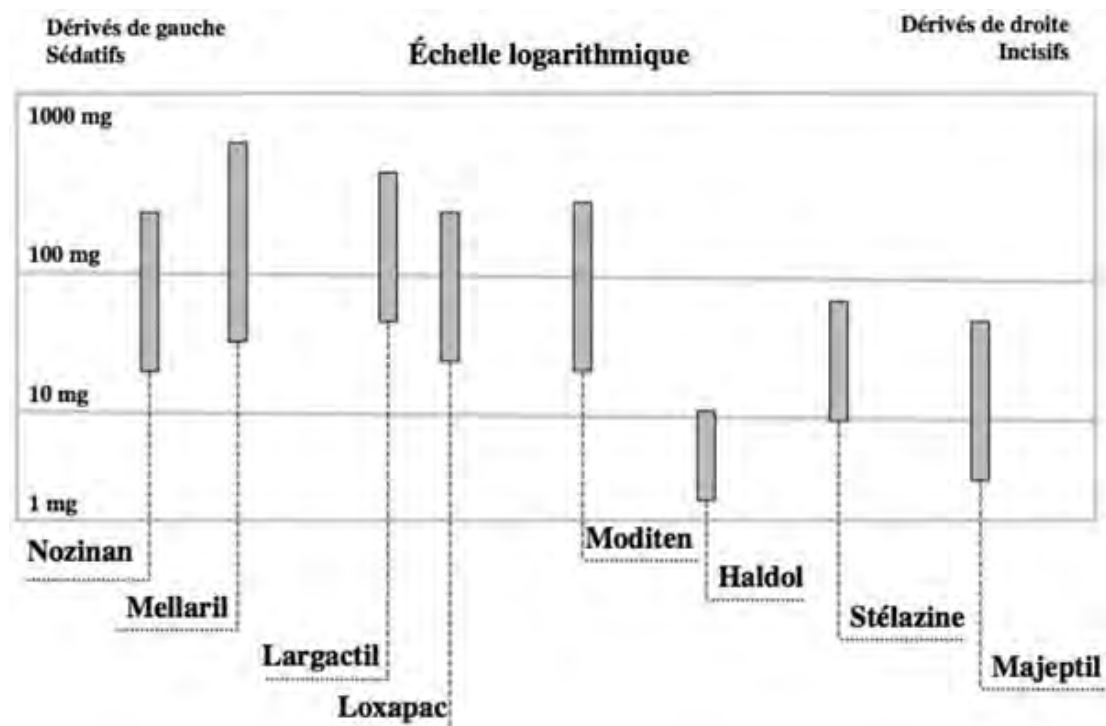


Figure 1 Classification Delay et Deniker (7)

Bobon *et al* (8) ont permis d'évaluer sur six domaines les effets des antipsychotiques à une posologie donnée. Les caractéristiques sont présentées sous la forme d'une étoile à six branches : quatre pour les effets, anti délirant, anti-autistique, sédatif, anti-maniaque, et deux axes pour les effets indésirables, adrénolytique et extrapyramidal.

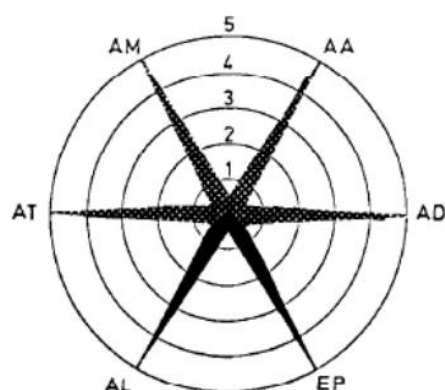


Figure 2 Classification Bobon *et al* (8)

Une autre classification est celle de Petit et Collona (9). Elle introduit le paramètre posologique et permet de distinguer les antipsychotiques monopolaires se distinguant par des effets sédatifs et neurovégétatifs quelle que soit la posologie prescrite, ou les antipsychotiques bipolaires qui sont en revanche stimulants et désinhibiteurs à faible posologie, mais réducteurs et sédatifs à plus fortes doses.

Dans le milieu des années 1970, une autre classification opposant les molécules sédatives aux désinhibitrices a été créée par Deniker et Ginestet. (10) Elle distingue quatre catégories sur un axe, du pôle sédatif au pôle désinhibiteur :

- Les neuroleptiques sédatifs : effets végétatifs très présents (chlorpromazine),
- Les neuroleptiques moyens : effets thérapeutiques et indésirables modérés (propériciazine),
- Les neuroleptiques polyvalents : effet sédatif, une réduction des délires et hallucinations mais aussi une action stimulante dans les syndromes déficitaires (halopéridol),
- Les neuroleptiques désinhibiteurs qui possèdent donc des effets thérapeutiques très puissants associés aux effets neurologiques (sulpiride).

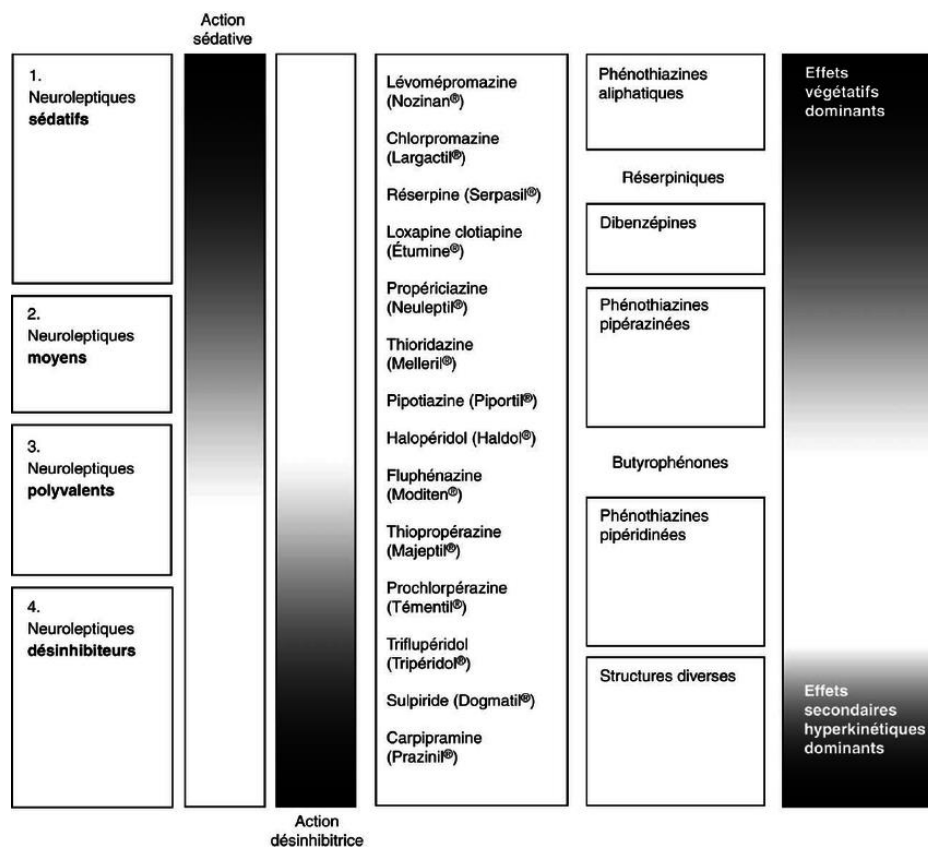


Figure 3 Classification Deniker et Ginestet (10)

Plusieurs dizaines d'autres classifications existent permettant de classer les ATP, mais on retrouve dans la plupart des cas une organisation commune regroupant les molécules incisives d'une part et les sédatives d'autre part.

De plus, les classifications datent pour la plupart de la deuxième partie du 20^e siècle, elle concerne donc majoritairement la première génération d'antipsychotiques. L'atypicité des molécules de seconde génération ne permet pas de les rassembler à cause de leurs propriétés spécifiques à chacune.

1.1.2.3 **Classification selon la durée d'action**

La dernière classification importante concernant les antipsychotiques est celle tenant compte de la durée d'action des présentations. Elle concerne donc des formes de préparations dites « retard » à longue durée d'action s'administrant sur des intervalles de 2 à 4 semaines. Ces formes pharmaceutiques sont utiles pour s'affranchir de la mauvaise observance du patient en raison de sa désorganisation, son indifférence ou le déni qu'il a pour sa maladie.

Ces antipsychotiques sont donc opposés à ceux à libération immédiate qui concernent l'intégralité des autres antipsychotiques.

Les antipsychotiques retard les plus connus sont :

- 1^{ère} génération
 - Halopéridol décanoate : HALDOL DECANOAS®,
 - Zuclopenthixol décanoate : CLOPIXOL AP®,
 - Flupentixol décanoate : FLUANXOL LP®.

- 2^e génération
 - Palipéridone palmitate : XEPLION®,
 - Olanzapine pamoate : ZYPADHERA®,
 - Aripiprazole : ABILIFY MAINTENA®.

1.1.3 Les mécanismes d'action des antipsychotiques

1.1.3.1 Les antipsychotiques conventionnels

a) Action dopaminergique

La propriété pharmacologique clef de tous les antipsychotiques est leur capacité à bloquer les récepteurs dopaminergiques D2. Ce mécanisme est reconnu comme celui responsable non seulement de l'efficacité thérapeutique des antipsychotiques conventionnels mais aussi d'une grande partie des effets indésirables.

b) Action sur la voie mésolimbique

Les récepteurs D₂ de la voie dopaminergique mésolimbique sont supposément responsables non seulement des symptômes positifs de la schizophrénie (hallucinations, délires), mais aussi du système normal de récompense du cerveau (plaisir de manger, orgasme, musique ou encore addiction et toxicomanie). On peut considérer cette voie comme le centre du plaisir.

Le blocage des récepteurs de la voie mésolimbique va permettre de réduire les symptômes positifs de la schizophrénie mais aussi de bloquer les mécanismes de récompenses physiologiques. Les patients perdent donc par la même occasion l'intérêt pour les relations sociales en renforçant les symptômes négatifs de la schizophrénie : apathie, anhédonie et aboulie.

c) Action sur la voie méso-corticale

Cette voie concerne la planification et le déclenchement des actions. Elle est nécessaire aux activités mnésiques et aux processus attentionnels. Chez les patients schizophrènes, le déficit en dopamine semble déjà être présent et sous-tendre les symptômes négatifs. (11) L'action des antipsychotiques de première génération sur cette voie en la bloquant semble donc aggraver l'hypofonctionnement de cette zone et augmenter les symptômes négatifs déjà présents.

d) Action sur la voie nigro-striée

Cette voie neuronale est impliquée dans le contrôle du mouvement, et sa dégradation est responsable de la maladie de Parkinson. De la même manière, lorsque les antipsychotiques bloquent les récepteurs D2 située dans cette zone, des troubles moteurs apparaissent de manière assez similaire à ceux de la maladie de Parkinson. On peut les décrire sous forme de dyskinésies aiguës ou de syndrome parkinsonien. L'utilisation au long cours de ces molécules peuvent entraîner une hypersensibilité des récepteurs à l'origine des mouvements hyperkinétiques anormaux appelés dyskinésies tardives.

e) Action sur la voie tubéro-infundibulaire

La dopamine a pour effet physiologique l'inhibition de la sécrétion de la prolactine au niveau de l'hypophyse. Le blocage des récepteurs dopaminergiques tubéro-infundibulaires est donc responsable d'une élévation du taux de prolactine ou hyperprolactinémie. Celle-ci est associée à des galactorrhées, et/ou une aménorrhée chez la femme et le plus souvent une impuissance chez l'homme.

f) Action cholinergique

Une autre propriété importante des antipsychotiques est le blocage des récepteurs cholinergiques, en particulier les muscariniques. Il concerne à la fois :

- les récepteurs périphériques avec la production des effets appelés « atropiniques » comprenant : hyposalie, constipation, rétention urinaire, etc.
- les récepteurs centraux avec pour conséquence un émoussement cognitif voire une sédation.

Au niveau de la voie nigro-striée, le blocage des récepteurs cholinergiques apparaît *a contrario* comme un avantage. En effet, les neurones dopaminergiques des voies nigro-striées ont des connexions post synaptiques avec les neurones cholinergiques. La dopamine est inhibitrice du signal cholinergique supprimant alors son activité. En cas de blocage de la libération de dopamine à son tour inhibitrice par les antipsychotiques, on constate une activation excessive cholinergique. L'effet anticholinergique central de certaines molécules antipsychotiques permet alors de palier à son effet anti-dopaminergique sur la voie nigro striée.

g) Action adrénergique

Majoritairement responsable d'effets indésirables, le blocage des récepteurs adrénergiques α_1 entraîne l'apparition d'hypotension et d'une sédation.

h) Action histaminergique

Le blocage des récepteurs histaminiques est responsable, comme pour les récepteurs adrénergiques d'une sédation, qui lors des épisodes de psychoses aiguës peut être recherché. En revanche, son action sur l'appétit et la prise de poids est en partie responsable des effets métaboliques généraux des antipsychotiques.

1.1.3.2 Les antipsychotiques atypiques

a) Le dualisme D₂/5-HT_{2A}

Les antipsychotiques atypiques sont des antagonistes de la dopamine et de la sérotonine. Ils sont simultanément capables de bloquer les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}, et dopaminergiques D₂.

Pour comprendre l'intérêt pharmacologique du blocage de ces récepteurs sérotoninergiques, il est nécessaire de comprendre leurs rôles. En effet, la stimulation des récepteurs 5-HT_{2A} des neurones pyramidaux corticaux va bloquer la libération de dopamine en aval. Ce mécanisme passe par l'action intermédiaire du GABA au niveau cérébral qui est un neurotransmetteur inhibiteur. Un blocage de ces récepteurs est sensé provoquer l'effet inverse et stimuler la libération de dopamine.

Au niveau de la voie nigro-striée, la libération de dopamine entre en compétition avec l'antagonisme des récepteurs D₂. Elle réduit l'occupation des récepteurs D₂ de manière suffisante pour prévenir l'apparition des syndromes extrapyramidaux et améliorer la tolérance neurologique.

Au niveau tubéro-infundibulaire, l'action de la sérotonine et de la dopamine est opposée. En effet, la dopamine est un inhibiteur de la production de prolactine par l'intermédiaire des

récepteurs D₂. La sérotonine, par l'intermédiaire des récepteurs 5HT_{2A}, augmente la libération de prolactine. L'utilisation d'antipsychotique atypique bloque donc les récepteurs D₂ mais aussi sérotoninergiques. Cela permet de diminuer l'hyperprolactinémie induite par le blocage des récepteurs D₂.

L'activité dopaminergique au niveau préfrontal semblerait être stimulée par le même mécanisme cité précédemment. Le blocage des récepteurs sérotoninergique 5HT_{2A} permettrait la libération de dopamine et une amélioration des symptômes cognitifs et déficitaires.

b) Les récepteurs 5-HT_{1A}

L'atypicité des antipsychotiques de seconde génération est aussi en partie expliquée par un agonisme des récepteurs 5-HT_{1A}, il en existe deux types avec des conséquences similaires.

Les premiers sont post-synaptiques et situés dans le striatum. A l'inverse des récepteurs 5-HT_{2A}, la stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} post synaptiques permet de libérer la dopamine dans le striatum et d'atténuer les syndromes extra-pyramidaux.

Les seconds sont pré-synaptiques et se trouvent au niveau de la terminaison somatodendritique d'un neurone sérotoninergique du raphé médian. Ils se projettent au niveau du locus niger et sur le striatum. Lorsque la sérotonine se fixe sur ces récepteurs, elle déclenche l'activation d'un autorécepteur, diminuant la libération de sérotonine au niveau de sa terminaison axonale. Par conséquent, la sérotonine ne peut agir sur les récepteurs 5HT_{2A} dont l'activation au niveau des voies nigro-striées inhibe la libération de dopamine. Il y a donc une activation des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée et une libération de dopamine.

Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} pré- et post-synaptiques travaillent donc en synergie pour relancer la libération de dopamine dans le striatum et diminuer les syndromes extra-pyramidaux.

c) Agonisme partiel

Un autre critère d'atypicité des antipsychotiques de seconde génération est l'agonisme partiel sur les récepteurs D₂. En effet, certains antipsychotiques stabilisent la transmission dopaminergique dans un état intermédiaire entre un antagonisme complet et à l'inverse une

stimulation agoniste complète. L'effet agoniste partiel est suffisant pour baisser la transmission dopaminergique en excès dans la pathologie et limiter les symptômes positifs au niveau mésolimbique. Mais cet effet permet aussi une libération de dopamine suffisante au niveau des autres zones cérébrales pour ne pas impacter leurs fonctionnements physiologiques, comme par exemple la voie nigro-striée.

1.1.4 Les effets indésirables des antipsychotiques

Les effets indésirables induits par les antipsychotiques peuvent être classés en deux grands groupes :

- les effets indésirables fréquents et prévisibles, le plus souvent liés au mécanisme d'action de la classe. Nous les avons déjà décrits en partie grâce à leurs mécanismes d'action cités précédemment.
- les effets indésirables qualifiés de rares et d'imprévisibles. On retrouve le plus souvent une iatrogénie liée à une seule molécule ou quelques classes de manière restreinte, mais il est presque impossible de généraliser un profil d'effet indésirable à une classe d'antipsychotique.

1.1.4.1 Les effets indésirables prévisibles et fréquents

Ces effets sont donc liés au mécanisme d'action de la molécule que nous avons évoqué dans les parties précédentes.

a) L'antagonisme dopaminergique

L'action anti-dopaminergique est responsable des effets cliniques recherchés, cependant cet antagonisme est aussi responsable d'effets indésirables.

Au niveau de la voie dopaminergique nigro-striée, nous avons vu que le blocage de ces récepteurs était responsable d'effets neurologiques extrapyramidaux. Une chronologie d'apparition permet de classer ces effets.

Très précocement, on note l'apparition de dyskinésies aiguës à type de dystonies, c'est-à-dire des contractions musculaires involontaires prolongées, à l'origine de mouvements répétitifs de

torsion et/ou de prise de postures anormales (protrusion de la langue, trismus, crise oculogyre...).

De manière chronique, le syndrome extra-pyramidal ou pseudo parkinsonien peut survenir rapidement après la prise d'antipsychotique (dès les premières semaines). Ce syndrome regroupe la triade de symptômes :

- L'akinésie : elle désigne la raréfaction de l'activité motrice du patient. C'est un trouble de l'initiation et de l'exécution du mouvement.
- L'hypertonie : c'est la rigidité musculaire, cédant par à-coups successifs.
- Les tremblements de repos : surtout aux extrémités des membres supérieurs et cédant lors du mouvement volontaire.

Après l'utilisation prolongée des antipsychotiques, des dyskinésies tardives peuvent apparaître. Elles sont le plus souvent caractérisées par des mouvements dyskinétiques d'apparition involontaire et répétitive à localisation surtout orofaciale.

Au niveau de la voie tubéro-infundibulaire, le blocage des récepteurs dopaminergiques va augmenter la libération de prolactine par une levée d'inhibition. Les conséquences d'une hyperprolactinémie sont sexuelles tout d'abord avec des troubles du cycle menstruel, des galactorrhées, une gynécomastie, une baisse de la libido, et une impuissance. Les conséquences se situent aussi au niveau osseux avec une baisse de la densité osseuse. (12)

b) L'antagonisme cholinergique

Comme décrit précédemment, le blocage des récepteurs cholinergiques de la voie nigro-striée peut être bénéfique au niveau central. Cependant au niveau périphérique, le blocage des récepteurs M₁ entraîne des effets indésirables qualifiés d'atropiniques. On peut citer pour les plus connus, une mydriase avec des troubles de l'accommodation, une constipation, une rétention urinaire, une sécheresse buccale et une tachycardie.

c) L'antagonisme histaminergique

Le blocage des récepteurs H₁ provoque deux effets majeurs. Le premier est la sédation avec une somnolence diurne, cet effet peut être recherché quand le patient est agité à l'initiation du traitement. Le deuxième effet est la prise de poids, par l'augmentation de l'appétit. Ce mécanisme n'est pas le seul à être impliqué dans la prise de poids et nous verrons plus en détails par la suite le mécanisme complet de la prise de poids sous antipsychotique.

d) L'antagonisme adrénergique

L'action sur les récepteurs α_1 est centrale mais aussi périphérique. Au niveau central, une sédation est le résultat de ce blocage, elle se surajoute à l'effet sédatif du blocage des récepteurs histaminiques et cholinergiques. Au niveau périphérique, l'action anti- α_1 entraîne hypotension orthostatique et tachycardie réflexe.

e) L'antagonisme sérotoninergique

L'effet indésirable à l'origine de ce travail est le syndrome métabolique. Les mécanismes pharmacologiques à l'origine de ce trouble ne sont pas encore totalement élucidés. Cependant, l'action des récepteurs 5-HT_{2c} et des récepteurs H₁ semble propulser les patients prenant des antipsychotiques vers « l'autoroute » des troubles métaboliques. Une partie sera dédiée plus en détail à ce syndrome, mais de manière concise, les antipsychotiques et plus particulièrement les atypiques augmentent le risque de prise de poids, d'obésité, de diabète et de dyslipidémie.

1.1.4.2 Les effets indésirables imprévisibles et rares

Les effets indésirables caractérisés d'imprévisibles sont souvent rares et ne sont pas liés directement au mécanisme d'action du médicament. Certains sont cependant à retenir car leur apparition peut mettre en jeu le pronostic vital du patient de manière très brutale.

a) L'action sur l'intervalle QT

Chez les schizophrènes sans antécédent somatique, le développement de torsades de pointe associé à un prolongement anormal de l'intervalle QT mesuré à l'ECG est considéré comme un risque majeur de mort subite ou «inattendue». L'allongement de l'intervalle QT est un effet indésirable souvent sous-estimé et dose-dépendant. Le mécanisme en jeu est un blocage de plusieurs canaux potassiques durant les phases 2 et 3 de repolarisation ventriculaire. Une liste de douze antipsychotiques a d'ailleurs été créée par l'ANSM en 2001 pour isoler les molécules les plus pourvoyeuses de cet effet indésirable. (13) (14)

b) Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le SMN est une réaction rare estimée entre 0,02% et 3% des personnes recevant des neuroleptiques. Le syndrome s'installe progressivement dans les jours suivant l'introduction d'un neuroleptique. Plus rarement, il s'agit d'heures ou de semaines.

Il se traduit par une altération de la conscience avec un coma, une hyperthermie grave supérieure à 39°C, un dysfonctionnement du système nerveux autonome comprenant tachycardie, pression artérielle variable avec un risque de collapsus cardiovasculaire, et une hypertonie avec des dyskinésies. C'est une urgence vitale puisque ce syndrome peut entraîner la mort dans 10 à 20% des cas suivant la prise en charge. (15)

c) Toxicité hématologique

La toxicité hématologique est un effet commun à la plupart des antipsychotiques, cependant la proportion de ces effets varie suivant les molécules. C'est à la clozapine que revient la plus importante des toxicités hématologiques, avec la survenue de neutropénie voire d'agranulocytose dans le pire des cas. La molécule a d'ailleurs été retirée du marché temporairement à la suite de plusieurs décès de patients par agranulocytose. Une surveillance hématologique a donc été imposée après sa réintroduction, permettant de faire chuter la survenue de ces épisodes à moins de 0,5% et de réduire par la même occasion la mortalité (16).

1.2 Le syndrome métabolique (SM)

1.2.1 Les différentes définitions

Le syndrome métabolique est de plus en plus considéré comme un problème majeur de santé publique. Il est intimement associé à l'obésité, en particulier abdominale. Les modifications du style de vie liées à l'industrialisation ont fortement contribué à augmenter sa prévalence au cours des dernières décennies. Le syndrome métabolique est une entité hétéroclite qui a fait l'objet de diverses définitions au cours des dix dernières années. Cette situation n'a pas favorisé la reconnaissance de ce syndrome et sa prise en compte ni par les cliniciens, ni par les autorités de santé publique.

La prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 augmente de manière continue dans les pays occidentaux, dont la France. Celle-ci a vu son taux d'obésité accroître massivement durant les 30 dernières années (17). L'interconnexion entre l'obésité, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et plusieurs anomalies lipidiques est reconnue depuis de nombreuses années (18).

Le syndrome métabolique est le regroupement dans une entité unique de ces anomalies clinico-biologiques. On y retrouve classiquement les anomalies glucido-lipidiques associées à l'insulino-résistance, à l'hypertension artérielle et à l'obésité abdominale. La notion de syndrome métabolique prédispose à la survenue d'un diabète de type 2 et au développement de maladies cardiovasculaires. C'est pour cette raison qu'il apparaît important de pouvoir identifier les patients présentant ce syndrome pour prévenir l'apparition de pathologies au long cours.

Le concept initial provient de G. Reaven qui, dès 1988, parle du syndrome X, correspondant à des troubles métaboliques comprenant la résistance cellulaire à l'action de l'insuline, l'hyperinsulinisme, l'intolérance au glucose, l'augmentation des triglycérides, la diminution du HDL-cholestérol et l'hypertension artérielle.

La définition du syndrome a évolué dans le temps, d'autres paramètres ont été ajoutés, l'un des plus significatifs a été l'obésité abdominale, qui peut jouer un rôle majeur dans le développement du syndrome métabolique. (19)

En regard des conséquences sur la santé, des stratégies de prévention au niveau mondiale se sont donc organisées. Il a fallu proposer des critères diagnostiques précis et fiables pour dépister et prévenir au mieux ce syndrome métabolique.

1.2.1.1 **OMS (1999)**

Les premières définitions précises et chiffrées datent de la fin du 20^e siècle avec celle de l'OMS en 1999. Elle prend comme élément central une dérégulation de la glycémie. (20)

- Un critère est nécessaire au choix :
 - Glycémie à jeun élevée ($\geq 1,10$ g/l),
 - Diabète de type 2,
 - Une sensibilité réduite à l'insuline.
- A ce critère doit s'en ajouter deux autres parmi :
 - Un rapport taille/hanche > 90 pour les hommes, $> 0,85$ pour les femmes,
 - Un IMC > 30 kg/m²,
 - Les triglycérides $> 1,5$ g/l et/ou C-HDL $< 0,35$ g/l pour les hommes, $< 0,39$ g/l pour les femmes,
 - TA $> 140/90$ mmHg ou un traitement antihypertenseur,
 - Une microalbuminurie.

1.2.1.2 **EGIR (1999)**

L'EGIR (Groupe Européen de l'InsulinoRésistance) publie la même année une définition assez semblable, puisque possédant comme critère principal l'insulino-résistance associée à deux autres critères décrits ci-dessous : (21)

- Un tour de taille > 94 cm chez les hommes, ≥ 85 cm chez les femmes,
- Des triglycérides $> 1,5$ g/l et/ou C-HDL $< 0,39$ g/l,
- Une tension artérielle $> 140/90$ mmHg ou traitement antihypertenseur,
- Une glycémie à jeun $> 1,10$ g/l.

Ces deux premières définitions privilégient un mécanisme issu de l'insulino-résistance et comportent des alternatives « et/ou » pour plusieurs critères, ce qui en limite leurs utilisations en pratique clinique courante.

1.2.1.3 NCEP-ATP III (2001)

Dans une optique pragmatique et de simplification, l'association d'experts de la Nation Cholesterol Education Program (NCEP) et de l'Adult Treatment Panel (ATP) propose une définition plus simple d'utilisation.

Elle ne se base pas sur une hypothèse physiopathologique. Elle prend doublement en compte les anomalies lipidiques (triglycérides et HDL-C) et un seuil tensionnel plus bas. Cette définition ne se limite donc pas à la présence d'une des dimensions de manière obligatoire pour poser un diagnostic. Elle se présente donc plutôt comme un outil de prévention pour identifier un groupe de patients à fort risque de survenue de maladies cardio-vasculaires. (22)

Leur définition nécessite la présence d'au moins trois critères suivants :

- Tour de taille > 102 cm chez les hommes, > 88 cm chez les femmes ou IMC < 30,
- Triglycérides > 1,50 g/l, C-HDL < 0,4 g/l chez les hommes, < 0,5 g/l chez les femmes,
- Pression artérielle > 130/85 mmHg,
- Glycémie à jeun > 1,10 g/l ou un diabète.

1.2.1.4 AACE (2003)

Cette définition produite par l'American Association of Clinical Endocrinologiste (AACE) est publiée en 2003, elle est très proche de celle du NCEP, mais réintroduit la notion d'insulino-résistance puisque les critères sont : (23)

- Une glycémie à jeun $\geq 1,1$ g/l à laquelle doit s'ajouter au moins un des critères suivants
 - o IMC > 25 kg/m²
 - o Triglycérides > 1,5 g/l, C-HDL < 0,4 g/l chez les hommes, < 0,5 g/l chez les femmes,
 - o Pression artérielle > 130/85 mmHg,
 - o Autres caractéristiques de l'insulino-résistance.

Ces quatre définitions, même si elles se ressemblent, présentent des différences au niveau des critères et des seuils pour des critères identiques. Il apparaît alors très clairement la nécessité de définir des critères internationaux, uniques et reconnus pour diagnostiquer les patients à risques.

		OMS	ATP III	IDF
Obésité abdominale	H	a/h > 0,90	> 102 cm	> 94 cm
	F	> 0,85	> 88 cm	> 80 cm
TA (mmHg)		> 140/90	> 130/85	> 130/85
Glucose		> 7 mmol, IGT, IFG	> 5,6 mmol/l	> 5,6 mmol/l
Triglycérides		> 1,7 mmol/l	> 1,7 mmol/l	> 1,7 mmol/l
HDL-cholestérol	H	< 0,9 mmol/l	< 1,03 mmol/l	< 1,03 mmol/l
	F	< 1 mmol/l	< 1,29 mmol/l	< 1,29 mmol/l
Microalbuminurie		> 20 pg/ml	—	—
cf : circonférence ; IGT : intolérance au glucose ; IFG : anomalie de la glycémie à jeun. ATP : Adult treatment panel ; IDF : International diabetes federation.				

Figure 4 Critères du syndrome métabolique selon les différentes définitions (29)

1.2.1.5 **IDF (2005)**

La Fédération Internationale du Diabète ou IDF a donc réuni un groupe d'experts pour déterminer une définition commune. Le syndrome est alors défini par la présence d'au moins trois critères parmi la liste ci-dessous avec un critère obligatoire, le tour de taille :

- Tour de taille ≥ 94 cm pour les hommes de race eurasiennne et ≥ 80 cm pour les femmes (valeurs spécifiques pour chaque groupe ethnique),
- Triglycérides $\geq 1,5$ g/l, HDL cholestérol $< 0,4$ g/l chez les hommes, $< 0,5$ g/l chez les femmes ou traitement spécifique en cours,
- Pression artérielle $\geq 130/85$ mmHg ou traitement antihypertenseur,
- Glycémie à jeun $\geq 1,0$ g/l ou traitement antidiabétique en cours.

Cette définition est assez proche de la définition de la NCEP avec une hypothèse physiopathologique centrée sur l'obésité abdominale.

Même si cette dernière définition est fortement répandue dans la littérature, il faut garder en tête l'absence de réel consensus international sur la définition du syndrome métabolique.

1.2.2 La prévalence du syndrome métabolique

La prévalence du syndrome métabolique est élevée. Cependant, elle dépend de sa définition, de l'âge et du sexe de la population, rendant les analyses compliquées entre les pays. Une diversité des définitions entraîne une grande variabilité du taux de prévalence, en plus des différences liées aux populations. (24)

Aux États-Unis, l'étude NHANES III, qui s'est déroulée de 1988 à 1994, est considérée comme une étude pivot. Les données issues d'un échantillon de 8 814 hommes et femmes âgés de plus de 20 ans lors de leur recrutement ont permis d'évaluer la prévalence du syndrome métabolique à 23,7 % après ajustement à l'âge. Celle-ci augmente avec l'âge, de 6,7 % pour les sujets de 20 à 29 ans, à 43,5 % et 42 % pour les sujets respectivement de 60 à 69 ans et de plus de 70 ans. Ces données ont pu être déterminées de manière rétrospective à l'aide des critères de la NCEP-ATP III. (25)

Pour étudier l'évolution dans le temps de la prévalence du syndrome métabolique, 6 436 hommes et femmes participant au programme NHANES III initialement ainsi que 1 677 hommes et femmes participant au programme NHANES 1999-2000 ont été évalués. Après ajustement à l'âge, la prévalence du syndrome métabolique est passée de 24 % dans le NHANES III à 27 % dans le NHANES 1999-2000. L'augmentation était particulièrement significative dans la population féminine de la tranche d'âge 20-39 ans. (26)

Pour illustrer l'impact des différentes définitions sur le diagnostic de syndrome métabolique, une étude a été réalisée en Australie en 2005 par Adam RJ *et al* (27). Il compare la nouvelle définition de 2005 de l'IDF à celle de la NCEP-ATP III. Une augmentation des cas de syndrome métabolique est retrouvée chez 15 à 20% des patients, démontrant une grande variabilité induite par les définitions.

Qu'en est-il en France ? La prévalence du syndrome métabolique a aussi été étudiée. La première étude est l'enquête MONICA, se déroulant de 1995 à 1997 dans trois grandes villes françaises (Lille, Strasbourg et Toulouse) sur une population âgée de 35 à 64 ans. Elle retrouve une prévalence de 22,5 % (hommes) et 18,5 % (femmes) en se basant sur les critères NCEP-ATPIII. Cette enquête met également en exergue une grande disparité nord/sud : environ 26 % pour les Lillois, contre 15 % pour les Toulousains. (28)

La deuxième est l'étude DESIR datant de 2003 sur plus de 4000 patients âgés de 30 à 64 ans. La prévalence estimée est de 16% chez les hommes et 11% chez les femmes soit près de 2,5 fois moins qu'aux USA selon les critères NCEP-ATPIII.

L'importance de sa prévalence au niveau mondial et son rôle dans l'apparition de maladies cardiovasculaires et/ou d'un diabète de type 2 attirent l'attention de la communauté scientifique à son égard.

1.2.3 Physiopathologie du syndrome métabolique

1.2.3.1 Etiologies

Les causes du SM sont diverses et multifactorielles. Cependant, nous pouvons isoler deux étiologies majeures :

- La prédisposition génétique

La composante génétique du SM est loin d'être négligeable. En effet, la prévalence d'antécédents familiaux est très présente chez les individus atteints par le SM (29). Des phénotypes du SM sont similaires au sein des familles. Cela renforce le lien génétique. (30). La composante génétique du SM est variable que ce soit pour les formes monogéniques (maladies rares) jusqu'aux formes polygéniques et multifactorielles (les plus fréquentes). Dans ces dernières, le développement du SM est la conséquence de prédispositions génétiques associées à un environnement défavorable.

- L'environnement

L'impact de l'environnement sur le développement du SM n'est plus à démontrer : de nombreuses études ont évalué l'impact de ce facteur sur la prévalence du SM. Tout d'abord, l'alimentation, avec un régime alimentaire riche en calories, en glucides ou une disproportion de l'apport en lipides, favorise le développement du SM (31). Les facteurs usuels favorisant la survenue de maladies cardiovasculaires sont aussi pourvoyeurs de SM : le tabac, l'alcool ou le manque d'activités physiques. (31)

Le niveau socio-économique possède aussi un impact non négligeable sur la prévalence du SM. Une corrélation inverse a été retrouvée entre le niveau d'éducation, la catégorie socioprofessionnelle et la prévalence du SM. Une étude de 1999 réalisée par Wamala *et al* (32)

retrouve cette corrélation sur une population de femmes suédoises avec un RR à 2,7 en comparant les femmes les moins éduquées à celles les plus éduquées. Ce phénomène peut probablement s'expliquer par l'absence d'éducation sur la nourriture, l'accès à une nourriture de moins bonne qualité nutritive ainsi que par le manque d'activité physique. (33)

1.2.3.2 *Processus pathologique*

Il n'y a actuellement aucun élément décisif permettant de déterminer une cause unique à la survenue du SM. Cependant, l'obésité abdominale et l'insulinorésistance sont en concurrence quand un mécanisme incriminé dans la genèse de ce syndrome est recherché. L'obésité abdominale semble toutefois être l'hypothèse retenue : plusieurs études semblent indiquer qu'elle est la plus prédictive de survenue des autres anomalies du SM (34).

Cette obésité abdominale auparavant considérée comme une réserve d'énergie passive est en réalité métaboliquement active et peut être à l'origine de désordres métaboliques. Elle est responsable d'une activité lipolytique importante car très sensible au processus de lipolyse. (35) Il en résulte une libération accrue d'acides gras libres (AGL) contribuant à des troubles du métabolisme glucido-lipidique et à la production d'autres facteurs pro-inflammatoires.

➤ Métabolisme glucidique

La libération d'importante quantité d'AGL dans la circulation sanguine des personnes obèses viscérales participe à l'apparition d'une insulinorésistance (36). En effet, une haute concentration plasmatique de ces AGL s'accompagne d'une diminution de l'utilisation cellulaire du glucose (37). Ce phénomène est à l'origine d'une hyperglycémie chronique. Dans un premier temps, l'augmentation de l'insulinosécrétion permet de garder une glycémie normale. Mais avec le temps, la haute concentration d'AGL a un effet lipotoxique sur le pancréas entraînant une défaillance des sécrétions et tendant vers l'apparition d'un DT2. (38)

➤ Métabolisme lipidique

L'insulinorésistance possède également un effet sur le métabolisme lipidique avec une levée d'inhibition de la lipolyse du tissu adipeux et une diminution de la lipogenèse. Ces anomalies

sont de deux types, quantitatives et qualitatives et sont potentiellement très athérogènes. Les anomalies quantitatives sont représentées par une hypertriglycéridémie et une baisse des HDL liées à la variation de leurs métabolismes respectifs. Les anomalies qualitatives comprennent une modification de la taille des VLDL, avec une augmentation significative et une densification des LDL enrichis en triglycérides. (39)

➤ Hypertension artérielle

Associée à cette insulino-résistance et ces troubles lipidiques, une élévation de la tension artérielle est souvent présentée dans la définition du SM. Plusieurs étiologies peuvent expliquer cette variation de tension artérielle. Une des plus clairement établies est l'altération de la fonction endothéliale induite par les AGL. En effet, Steinberg *et al* démontrent dès 1997 (40) l'inhibition de la relaxation de l'endothélium vasculaire par les AGL. Le mécanisme initial est une baisse de la formation de monoxyde d'azote indispensable à la relaxation endothéliale.

➤ Autres anomalies

La coagulation est aussi altérée dans le syndrome métabolique, pouvant provoquer la formation de thrombus ou de caillots sanguins. L'insulino-résistance semble ici jouer un rôle. Elle est responsable d'une cascade d'actions sur des cytokines entraînant une inhibition de la fibrinolyse. Celle-ci augmente à son tour les marqueurs de la coagulation. (41)

1.2.3.3 **Morbi-mortalité du syndrome métabolique**

Le syndrome métabolique est une pathologie reconnue pour sa forte prévalence mais surtout pour ses risques associés. L'assemblage de ces signes clinico-biologiques sous la forme d'un syndrome a pour but d'identifier une population avec un fort risque de développer des pathologies cardiovasculaires ou/et un diabète de type 2.

➤ Les risques cardiovasculaires

Depuis de nombreuses années, l'augmentation du risque de survenue de maladies cardiovasculaires chez les patients présentant un syndrome métabolique est reconnue. Une

étude datant de 2001 réalisée chez près de 3600 personnes originaires du nord de l'Europe, retrouve une multiplication par trois du risque d'infarctus du myocarde. La mortalité cardiovasculaire toutes causes confondues était de 12,2% chez les personnes atteintes par le SM contre 2,2% dans la population générale. (42) D'autres études et méta-analyses de grande ampleur retrouvent des résultats similaires avec une augmentation significative du risque de maladies cardiovasculaires. (43)

➤ Le risque de diabète de type 2

Le SM est également fortement associé à la survenue d'un DT2. Une méta-analyse de 2008 réalisée par Ford *et al* (25) retrouve une association entre le SM et l'incidence d'un diabète avec un risque relatif à 5.2 (95% CI 3.99-6.69). Cependant, les études ne permettent pas de conclure à la capacité du SM à prédire la survenue de diabète, comparativement aux autres éléments prédictifs du diabète comme la glycémie à jeun par exemple (44).

Le SM regroupe donc des signes cliniques et biologiques exposant à un sur-risque bien identifié de survenue de maladies cardiovasculaire, de diabète de type 2 et de mortalité associée. Cependant, le SM n'est pas meilleur prédicteur du risque cardio-vasculaire que les différents facteurs de risque individuels qui servent à le définir. Une amélioration de la définition du syndrome métabolique avec une classification des signes pourrait permettre de créer un modèle prédictif.

1.2.4 Prise en charge du syndrome métabolique

A ce jour, aucun traitement médicamenteux spécifique du syndrome métabolique n'est disponible sur le marché. La stratégie efficace pour lutter contre les complications du SM est la prise en charge précoce et efficace de chaque anomalie déterminant ce syndrome.

- **Le mode de vie** : la modification du mode de vie par une diminution de la sédentarité, l'activité physique, la baisse des calories ingérées et l'arrêt du tabac va avoir un impact positif sur le syndrome métabolique. (45)

- **La réduction du poids en cas d'obésité ou de surpoids :** La baisse du poids grâce à l'activité physique et des mesures diététiques adaptées permet d'améliorer les marqueurs du SM. (46)
- **La réduction de la glycémie à jeun et de l'insulino-résistance :** Ici encore, l'activité physique se montre efficace pour réduire le SM. (47) L'utilisation de Metformine dans la prévention de survenue d'un DT2 a été étudiée sur une cohorte de plus de 3200 personnes. Toutefois, la modification des habitudes de vie semble plus efficace selon l'auteur avec une réduction de 58% contre 31% du risque de DT2. (48)
- **Le traitement de l'hypertension :** l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des sartans permet de réduire l'hypertension induite par le SM. Plusieurs études récentes montrent aussi l'intérêt de ces traitements dans la prévention du DT2 chez ces populations. (49)
- **Le traitement des dyslipidémies :** Les règles hygiéno-diététiques doivent être privilégiées en première intention et les études citées ci-dessus montrent leur efficacité. Cependant, quand elles sont insuffisantes, le recours aux fibrates ou aux statines permet de contrôler ces dyslipidémies et le risque athéromateux associé. (50)

La modification des habitudes de vie et le suivi des règles hygiéno-diététiques permettent une réduction significative du SM et de ses complications. Néanmoins, en cas de prise en charge insuffisante, le recours à des traitements médicamenteux permet de normaliser pour certains patients les risques cardiovasculaires et de DT2. Aucun traitement spécifique du SM n'existe à l'heure actuelle, certaines molécules ont été développées il y a quelques années avec des mécanismes d'action impactant les différentes composantes du SM. Mais les effets indésirables surpassant les bénéfices, les molécules ont été retirées du marché.

1.3 Les troubles métaboliques en psychiatrie

1.3.1 Prévalence et prédisposition

Les précédents chapitres détaillent la prévalence élevée du syndrome métabolique dans la population générale. Concernant les patients atteints de maladies psychiatriques, les résultats des études montrent une sur-représentation du SM par rapport à la population générale. Environ un tiers des patients atteints de maladies psychiatriques est concerné par le SM avec un RR de 1,58 par rapport à la population générale. (51)

Les deux pathologies étudiées lors de ce travail de recherche sont la schizophrénie et la maladie bipolaire. Nous allons donc étudier plus particulièrement la prévalence et les prédispositions au SM dans ces populations.

1.3.1.1 SM et schizophrénie

Plusieurs études ont montré un lien entre la schizophrénie et la présence d'un syndrome métabolique. Une des études les plus citées est l'étude CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*). Datant de 2005, elle a été réalisée sur près de 700 patients. Elle compare ses résultats à ceux de l'étude américaine NHANES III dans la population générale et comprenant plus de 30000 personnes. Dans cette publication, la prévalence du SM est de 36% chez les patients schizophrènes versus 19,7% dans la population générale. Pour les femmes, la prévalence retrouvée est de 51,6% versus 25%. Les femmes apparaissent ici comme un groupe très à risque (multiplication par 2,5 du risque). (52)

En Europe, une étude finlandaise sur une population d'âge moyen d'une trentaine d'années retrouve des résultats similaires. La proportion de SM dans la population malade était de 19% contre 6% dans la population générale. Le risque est multiplié ici par 3,7 (95% CI = 1.5 to 9.0). (53)

Une étude espagnole introduit la notion de fragilité des patients psychiatriques face au SM. Elle retrouve une association entre la présence du syndrome négatif et la survenue de SM. La proportion de patients avec un ou plusieurs symptômes négatifs présentant un SM est de 43,9% versus 34,9% chez les patients sans symptôme négatif. La prévalence générale est de 39% très ici aussi supérieure à la population générale. (54)

En France, quelques résultats similaires sont disponibles. Une étude récente datant de 2015 réalisée par Godin *et al* (55) retrouve une prévalence de 24,2% chez les patients schizophrènes. Pour rappel, les résultats dans la population générale française se situent en dessous des 20% dans la plupart des études.

En résumé, il est actuellement reconnu qu'environ un tiers des patients schizophrènes souffre de SM.(51) La prévalence de l'obésité, du DT2 et de l'hypercholestérolémie est 3 à 5 fois plus élevée dans ces populations entraînant une forte prévalence du SM. (56) Ces troubles métaboliques génèrent une augmentation franche de la mortalité cardiovasculaire dans ces populations (57). En complément, une étude datant de 2007 de Saha et al (58) retrouve une aggravation lors des dernières décennies de la différence de mortalité entre les populations. Ces éléments suggèrent un impact probable de la prise en charge et en particulier par les antipsychotiques de dernière génération.

1.3.1.2 **SM et bipolarité**

De nombreuses études épidémiologiques permettent de mettre en évidence une augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints de maladie bipolaire. Une étude suisse réalisée en 2002, sur une cohorte de plus de 400 patients retrouve une augmentation franche de la mortalité avec un ratio de mortalité de 1,61 par rapport à la population générale. (59) Une étude épidémiologique suédoise sur plus de 15000 patients diagnostiqués bipolaires montre des résultats similaires. Le ratio de mortalité cardiovasculaire est multiplié par deux chez les hommes et par 2,6 chez les femmes. (60) Ces résultats anormaux sont très probablement expliqués par des comportements et des habitudes de vie propices à la survenue de ces événements cardiovasculaires. Des études épidémiologiques illustrent ces propos, décrivant un manque d'activité physique chez les patients bipolaires ou de mauvaises habitudes alimentaires. (61)

La prévalence du SM à l'origine de cette mortalité cardiovasculaire est étudiée par de nombreuses études. Une méta analyse récente de presque 200 articles décrit un risque relatif de SM à 1,58 (95% CI : 1.24-2.03 ; $p < 0.001$) chez les patients bipolaires versus la population générale. (51) Des données extraites d'études ont permis de préciser l'implication de certaines caractéristiques cliniques dans l'expression du SM chez le patient bipolaire. Il a été mis en évidence l'impact positif de la durée de la maladie sur la survenue du SM par exemple (62).

Une étude française de Godin *et al* (55) décrit des résultats similaires : un risque multiplié par 3,5 de survenue de SM chez les individus les plus âgés comparés aux patients de moins de 35 ans montrant un impact temps dépendant de la pathologie psychiatrique.

Une forte prévalence du SM est décrite chez les patients atteints de trouble bipolaire. Cependant certaines caractéristiques cliniques du patient peuvent l'influencer.

1.3.1.3 **SM et antipsychotiques**

Pour étudier l'impact des antipsychotiques sur la dérégulation du métabolisme, l'étude des patients naïfs de traitement permet de s'affranchir en partie de l'impact de la maladie. En effet, la méta analyse Mitchell *et al* (56) retrouve une plus faible prévalence du SM chez les patients lors de leur premier épisode psychiatrique (13%) et donc naïfs de traitement versus les patients traités de manière chronique (35%).

Pour illustrer cela, plusieurs études se sont intéressées à l'impact des ATP sur des patients naïfs. Green *et al* étudie l'impact sur 2 ans de l'Olanzapine versus l'Halopéridol sur une cohorte de plus de 200 patients traités pour un premier épisode psychotique. Il retrouve une augmentation significative du poids ainsi que du cholestérol total dans les deux populations, avec +10kg pour l'Olanzapine et +7kg pour l'Halopéridol sur 2 ans. (5) Une étude similaire réalisée par Kahn *et al* (63), sur une durée d'un an permet de retrouver des résultats comparables. Le nombre de patients en surpoids est passé de 17% à 54% en 12 mois et le taux d'hypercholestérolémie de 23% à 46%. Une autre étude de Perez *et al* (64) sur les paramètres glucidiques (insuline, glycémie à jeun) et lipidiques (LDL, cholestérol total, triglycérides) retrouve après 1 an de traitement, une élévation du niveau d'insuline et des paramètres lipidiques avec une prise de poids. Cette étude a été conduite sur des patients jamais traités auparavant par ATP. Oriot *et al* (65) s'est intéressé également aux troubles glucido-lipidiques induits par les ATP. Il retrouve une augmentation significative de l'IMC, de la glycémie à jeun, du périmètre abdominal sans pour autant retrouver de variation pour les lipides.

1.3.1.4 **Facteurs prédictifs de la prise de poids sous ATP**

Plusieurs auteurs se sont intéressés à la capacité des dérèglements précoces à prédire leur maintien à plus long terme. Vandenberghe *et al* (66) observe par exemple, qu'un gain de

poids de plus de 5% après un mois de traitement par psychotropes (indépendamment donc de la classe thérapeutique) s'avère être le meilleur prédicteur d'une prise de poids importante à long terme ($\geq 15\%$ à trois mois et $\geq 20\%$ après 1 an). Des résultats similaires sont décrits avec le bilan lipidique. Delacretaz *et al* (67) retrouve qu'une augmentation précoce de plus de 5% du cholestérol total, des LDL et des triglycérides associée à la diminution de plus de 5% des HDL sont les meilleurs prédicteurs de modifications significatives et délétères de ces mêmes taux après 3 mois de traitement.

1.3.1.5 **SM indépendamment du traitement médicamenteux**

L'ensemble des données suggère ici un impact certain des antipsychotiques sur la prévalence du SM chez les patients schizophrènes. Pourtant qu'en est-il de la maladie elle-même sur la prévalence du SM ? Il faut alors étudier les patients schizophrènes chroniques mais naïfs de traitement médicamenteux. Le lien entre troubles métaboliques et schizophrénie en dehors d'un traitement est plus difficile à démontrer. Plusieurs auteurs retrouvent des données similaires, avec des profils semblables de dérégulation du métabolisme glucido-lipidique. Cohen *et al* (68) décrit dans une cohorte de plus de 7000 patients schizophrènes naïfs de tout traitement une prévalence de 1,26% de diabète, prévalence supérieure à la population générale suédoise de moins de 1% à cette époque. Des résultats identiques sont publiés par Fernandez *et al* (69) : il montre une élévation de la glycémie par test au glucose chez les patients schizophrènes par rapport à un groupe contrôle. Ces résultats ne peuvent être reliés à d'autres facteurs exclus dans l'étude comme l'IMC, la condition physique, l'âge ou le tabac. Cependant, d'autres études ne retrouvent pas de résultats significatifs (70).

L'ensemble des données dégage une tendance vers la susceptibilité des patients schizophrènes à souffrir de troubles métaboliques, même avant la prise d'antipsychotique. Néanmoins, les effets de la pathologie mettant probablement plusieurs années à agir, les patients sont certainement déjà traités avant de pouvoir observer ces effets.

Des pistes expliquant cette sensibilité peuvent être suggérées :

- **La sédentarité** : très souvent décrite chez le schizophrène en raison de sa pathologie et des symptômes négatifs entraînant un isolement social et un apragmatisme,
- **Les addictions** : le tabac souvent associé au SM et à une dysrégulation métabolique (71),

- **L'alimentation** : souvent mal équilibrée et de mauvaise qualité chez le schizophrène (72),
- **Les autres traitements** : antidépresseurs, thymorégulateurs responsables pour certains de prise de poids et de sédation.

1.3.1.6 Conclusion

En synthèse, la littérature met en évidence que les patients souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire sont plus à risque de développer un syndrome métabolique ou des troubles métaboliques reliés que la population générale. Néanmoins, les résultats les plus probants se retrouvent pour les patients traités par antipsychotiques et diagnostiqués pour leur maladie mentale depuis de nombreuses années. Ces résultats indiquent probablement un effet cumulatif et temps dépendant des traitements ainsi que de la pathologie dans la survenue du SM.

1.3.2 Pharmacologie et physiopathologie du syndrome métabolique sous antipsychotique

1.3.2.1 Mécanismes pharmacologiques

Les connaissances pharmacologiques sur les troubles métaboliques induits par les ATP sont très récentes dans l'histoire (73). Ces troubles débutent souvent par la prise de poids, phénomène souvent décrit dans les études à l'introduction d'un ATP chez les patients, et ce quelles que soient leurs pathologies psychiatriques. L'origine de la prise de poids est certainement reliée à l'augmentation de l'appétit induite par les antipsychotiques. (74) De la même manière que pour un SM d'origine non iatrogène, la prise de poids entraîne au long cours une résistance à l'insuline et des dyslipidémies. Des études assez récentes se sont penchées liant les ATP provoquant des troubles métaboliques. Elles se concentrent spécialement sur les ATP de 2^e génération car ces derniers sont plus souvent responsables de prise de poids. (75)

Dans la littérature, plusieurs récepteurs sensibles à l'action des ATP sont décrits comme responsables de ces troubles métaboliques. Kroeze *et al* (76) a étudié le rôle de multiples

récepteurs dans la prise de poids dans une publication de 2003. Il retrouve une implication des récepteurs H₁, 5-HT_{2C}, ainsi que des récepteurs adrénergiques α_1 et α_2 .

Kim *et al* (77) décrit en 2007 la capacité de certains antipsychotiques à augmenter la faim par un blocage des récepteurs H₁. Les récepteurs 5-HT_{2C} comme décrits précédemment possèdent un impact eux aussi sur cette prise de poids. Il est d'ailleurs intéressant de voir qu'un polymorphisme génétique de ce récepteur est décrit comme modifiant l'intensité de cette prise de poids. (78) Cette prise de poids induite par une action puissante sur ces récepteurs (H₁, 5-HT_{2C}, adrénergique) explique donc en partie les conséquences métaboliques des antipsychotiques. Néanmoins, la prise de poids et l'augmentation de l'appétit ne peuvent pas expliquer entièrement tous ces désordres métaboliques. En effet, ces derniers ne sont pas toujours associés à une prise de poids, et ce comme si les antipsychotiques avaient une action spécifique sur le métabolisme. Des études contrôlées réalisées sur des chiens ont décrits la capacité de l'olanzapine à exercer un effet sur la sécrétion en insuline des cellules β . Ces effets sont décrits en dehors d'une modification de l'adiposité des animaux. (79) Cet impact direct pourrait en partie être due à l'action des antipsychotiques sur les récepteurs M₃ muscariniques. En effet des études *in vitro* permettent de décrire à des concentrations thérapeutiques l'action de l'olanzapine et de la clozapine sur la baisse de la sécrétion d'insuline par blocage des récepteurs M₃. (80)

Ces données pharmacologiques issues de données *in vitro* ou animales se retrouvent chez les patients dans la littérature. En effet, à l'introduction de certains ATP atypiques (Clozapine, Olanzapine et Quétiapine), il est décrit l'apparition rapide d'intolérance au glucose, ou d'hyperglycémie. Ces conséquences pouvant dans certains cas nécessiter une supplémentation en insuline, mais aussi une prise en charge en réanimation pour des patients en acido-cétose diabétique. (81) D'autres études confirment ces résultats, Koller *et al* (82) en 2004 utilise des données de pharmacovigilance de la FDA pour étudier la quétiapine. Il retrouve 46 cas d'hyperglycémie, dont 21 cas d'acido-cétose dans les 6 mois après introduction. Cette description d'effets indésirables coïncide avec les mécanismes décrits précédemment. En effet l'apparition est rapide (de 6 semaines à 6 mois après l'introduction) et est non reliée à une prise de poids. De plus, on retrouve dans la littérature, une normalisation des paramètres glucidiques à l'arrêt ou par la modification de ces traitements, renforçant l'imputabilité de ces molécules dans les désordres métaboliques induits. (83)

L'apparition de diabète associée à la prise d'antipsychotiques est un processus complexe regroupant à priori au moins deux sous populations. Un premier sous-groupe concerne des patients avec une apparition rapide après initiation, et dans certains cas un diabète pouvant engager le pronostic vital. Ces patients sont souvent plus jeunes et ne présentent pas de surpoids. Le mécanisme relève très probablement d'un trouble de la sécrétion de l'insuline. Celui n'étant pas totalement élucidé, de nombreuses études sont encore nécessaires pour le comprendre entièrement. Le deuxième sous-groupe, majoritaire, présente une apparition plus lente. Les mécanismes induisant les troubles métaboliques sont connus, ils comprennent la prise de poids, et l'obésité abdominale en partie. Ces modifications entraînent à leur tour une insulino-résistance qui est un des éléments essentiels au syndrome métabolique.

1.3.2.2 **Profil métabolique des antipsychotiques**

Actuellement, tous les antipsychotiques, de 1^{ère} (neuroleptiques) ou de 2^{ème} génération (atypiques) sont considérés comme responsables de prise de poids ainsi que de troubles du métabolisme glucido-lipidique. Cependant il existe un spectre de molécules responsable d'un plus gros risque métabolique que les autres. Des méta-analyses ont permis d'analyser sur des grosses populations les conséquences de la prise d'ATP sur le poids, l'IMC ainsi que les troubles glucido-lipidiques.

Bak *et al* (84) en 2014, analyse sur plus de 300 articles, les modifications de poids et d'IMC, en stratifiant la durée du traitement par ATP. Pour plupart, une prise de poids plus ou moins importante est décrite, excepté pour l'aripiprazole et l'amisulpride. Pour ces deux antipsychotiques les résultats ne sont pas significatifs et ne permettent pas de conclure. Dans cette étude, les molécules décrites comme les plus responsables d'une prise de poids s'avèrent être la clozapine et l'olanzapine. La durée d'exposition à l'antipsychotique entre en jeu et les gains de poids sont plus importants pour les longues périodes d'exposition. Dans cette étude, le remplacement d'une molécule à fort pouvoir obésogène par l'aripiprazole ou l'amisulpride ne permet pas une perte de poids.

Une autre méta-analyse très récente, publiée en 2020 dans le Lancet Psychiatry, analyse les effets de 18 antipsychotiques sur troubles métaboliques pour plus de 25000 patients. (75) Des résultats similaires y sont décrits avec certaines molécules se détachant clairement des autres en termes d'effets indésirables métaboliques. Les molécules les plus souvent responsables de prise de poids s'avèrent être ici aussi l'olanzapine et la clozapine suivie par la quétiapine. Pour

les troubles biologiques glucido-lipidiques (glycémie, et anomalies lipidiques) ces trois mêmes molécules sont aussi décrites comme responsable de la plus grande partie des anomalies. En revanche, d'autres molécules n'ont pas montré d'impact sur les marqueurs métaboliques de manière variable. On peut citer par exemple la rispéridone, qui n'impacte pas les TG, ou l'amisulpride qui ne possède aucun impact sur la glycémie à jeun. De plus, l'aripiprazole s'est même montré comme positif sur le taux de HDL.

Il est intéressant de noter que cette étude permet d'associer la survenue de ces troubles métaboliques à l'amélioration des symptômes, suggérant que les antipsychotiques les plus efficaces sont souvent associés aux plus grands troubles métaboliques.

Les informations apportées par ces méta-analyses permettent de cerner des profils d'ATP sur le plan métabolique. Ces données semblent pouvoir orienter les cliniciens dans leur choix à l'instauration d'un ATP en fonction du profil cardiovasculaire du patient pour réduire les risques.

MOLECULES	RISQUE DE SYNDROME METABOLIQUE
Chlorpromazine	Elevé (données limitées)
Clozapine	Elevé
Olanzapine	Elevé
Quetapine	Modéré
Amisulpride	Moyen
Iloperidone	Moyen
Paliperidone	Moyen
Risperidone	Moyen
Sertindole	Moyen
Aripiprazole	Faible
Asenapine	Faible (données limitées)
Halopéridol	Faible
Lurasidone	Faible (données limitées)
Perphenazine	Faible
Ziprasidone	Faible

Figure 5 Profil métabolique des ATP par Saravane et al (84)

1.3.3 Surveillance du syndrome métabolique iatrogène

Le choix de l'antipsychotique permet, dans certains cas, une diminution du risque cardiovasculaire. Néanmoins, la meilleure stratégie de prévention des risques semblerait être le dépistage précoce des troubles métaboliques et le suivi de l'évolution du patient. Des recommandations existent depuis plus d'une dizaine d'années pour permettre aux cliniciens de prévenir à temps, une prise de poids importante, un diabète et/ou un syndrome métabolique. Nous allons donc étudier les recommandations de suivi établies par les autorités françaises, puis nous détaillerons celles issues des sociétés savantes du reste du globe.

1.3.3.1 Les recommandations françaises

L'HAS, dès 2007, introduit la notion de suivi et de bilan initial chez les patients schizophrènes sans pour autant spécifier la particularité des antipsychotiques à produire des effets indésirables métaboliques fréquents.

Elle recommande :

« D'établir le diagnostic, de repérer la présence de comorbidités et de disposer des éléments biologiques [...] permettant d'orienter la prise en charge » (85)

Ce bilan comprend donc :

- Un entretien pour évaluer, entre autres, les comorbidités,
 - Un bilan clinique : poids, taille, IMC, périmètre abdominal, pression artérielle, antécédents somatiques,
- Un bilan complémentaire : glycémie, bilan lipidique, ECG et d'autres données (hémogramme, transaminases, créatinine, ionogramme...).

L'HAS préconise un suivi biologique comprenant des surveillances glycémies trimestrielles ainsi qu'un bilan lipidique annuel. Les consultations doivent être régulières et le suivi des effets indésirables « nécessite une planification adaptée à la thérapeutique mise en œuvre ». (85)

En 2009, des recommandations françaises sont établies par des spécialistes des soins somatiques en santé mentale dont le Dr D. Saravane. (86) Elles sont le fruit d'un travail de compilation et d'analyse des recommandations publiées au début des années 2000 dans le reste du monde. A cette époque, aucun consensus n'existait réellement en France. Les enjeux majeurs

de la mise en place de ces recommandations sont de dépister et d'évaluer précocement les patients à risque métabolique pour s'assurer d'un suivi régulier de leur évolution.

Les recommandations de suivi sont organisées en deux temps. Le bilan initial, réalisé à l'instauration du traitement, comprend le dépistage des antécédents et des facteurs médico-comportementaux impactant le risque métabolique et cardiovasculaire. Puis, un suivi rapproché est organisé avec le patient pour détecter précocement les anomalies clinico-biologiques. Le but est de proposer une réponse adaptée à ces troubles métaboliques pour prévenir le risque cardiovasculaire.

➤ Le bilan initial

- **Dépistage** : par un interrogatoire complet, il permet de détecter la présence de facteurs exposant aux risques métaboliques et cardiovasculaire
 - Facteurs médicaux : surcharge pondérale, dyslipidémies, HTA, diabète ou intolérance au glucose, facteur de risque d'arythmie ou de thrombose veineuse, médicaments.
 - Facteurs comportementaux : alimentation, tabac, sédentarité...
 - Facteurs génétiques : historique familial des maladies cardiovasculaires et métaboliques.
- **Evaluation du patient** : composé d'un examen clinique et biologique
 - **Examen clinique** :
 - Mesure du poids, de la taille et de l'IMC.
 - Périmètre abdominal (< 94 cm chez l'homme et < 80 cm pour la femme en Europe).
 - Mesure de la pression artérielle (valeur élevée si $\geq 140/90$ mmHg).
 - **Bilan biologique** :
 - Glycémie à jeun : une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l (7 mmol/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) ;

- Exploration d'une anomalie lipidique (EAL) : cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycérides.

- **Electrocardiogramme (ECG)** : un intervalle QT long est associé à la survenue d'arythmie ; de nombreux médicaments utilisés dans les maladies mentales sont responsables d'allongement du QT.

- Le suivi : Il fait suite au bilan initial, il doit être réalisé à intervalles réguliers selon les recommandations établies par les experts français. La planification est présentée dans le tableau ci-dessous.

	To	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Trimestrielle	Annuelle
Histoire personnelle/familiale	x					x
Poids et IMC	x	x	x	x	x	
Périmètre abdominal	x	x				x
Glycémie à jeun	x			x		x
Evaluation 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.

Figure 6 Fréquence des recommandations de suivi issues de l'ENCEPHALE 2009 (86)

Moins d'un an après la publication de ces recommandations par le groupe d'experts (86), l'ANSM fait paraître en mars 2010 une « mise au point sur le suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques ». (87)

Les préconisations de l'ANSM sont très similaires à celles de l'ENCEPHALE. Elles sont composées d'un bilan initial à réaliser à l'instauration du traitement. Il comprend une recherche de facteurs de risques associée à un examen clinique et biologique (poids, IMC, périmètre abdominal, glycémie et EAL). En revanche la réalisation d'un ECG de contrôle à l'initiation n'est pas recommandée.

Concernant le suivi, il est également semblable à celui du comité d'experts, hormis l'absence de mesure du périmètre abdominal après le 1^{er} mois de traitement, et l'absence de mesures au 2^e mois de traitement. Les détails de ce suivi sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Recommandations ANSM patients sous antipsychotique.

	T0	M1	M3	Trimestriellement	Annuellement	Tous les 5 ans
Poids et IMC	X	X	X	X		
Périmètre ombilical	X					
Glycémie à jeun	X		X		X	
Bilan lipidique	X		X			X
Pression artérielle	X		X		X	

T0 = avant le traitement.

Figure 7 Suivi clinico-biologique recommandé par l'ANSM (2010) (87)

L'ANSM apporte néanmoins des réponses chiffrées pour la surveillance en cas de prise de poids. Si elle est très rapide (supérieure à 7%), le prescripteur doit vérifier l'absence de diabète et surveiller le patient de manière plus rapprochée.

Récemment, une étude effectuée par M. le Pierres (4) sur des données de l'assurance maladie, montre un faible suivi des recommandations. Suite à cette parution, l'ANSM a réalisé un rappel de l'importance de ces mesures pour prévenir les complications cardio-métaboliques. Elle met en évidence que « *La stratégie de surveillance dépend des facteurs de risque trouvés avant l'instauration du traitement, des signes cliniques apparaissant pendant le traitement, et du traitement antipsychotique instauré.* » (87)

En 2015, la Fédération Française de Psychiatrie (FFP) d'émet des recommandations. (88) Elles sont identiques à celles de l'équipe de D. Saravane publiées dans la revue l'Encéphale en 2009.

	To	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Trimes-trielle	Annuelle
Histoire personnelle/familiale	X					X
Poids et IMC	X	X	X	X	X	
Périmètre abdominal	X	X				X
Glycémie à jeun	X			X		X
Evaluation d'une anomalie lipidique	X			X		X
ECG (b)	X	X				X
Pression artérielle	X			X		X

Figure 8 Recommandation de suivi clinico-biologique de la FFP (2015)

Il est important de noter que la FFP ajoute en recommandation la transmission du compte rendu d'hospitalisation au médecin traitant qui devient en partie responsable et coordinateur de ce suivi somatique.

Table 1. A summary of recommended monitoring frequency for particular safety concerns by type of antipsychotic medication

	TD	EPS	BP/pulse	Weight	Glucose ¹	Cholesterol/ triglyceride ¹	Prolactin/ sexual side effects	EKG
FGAs	B, q6M	B, every visit as long as a problem; then 1 yr	q1Y	B, 3M, q1Y	B, if weight gain > 7 % body weight, then q1Y	B, if weight gain > 7% body weight, then q1Y	B, every visit first 3M until stable, q1Y	Only if on thioridazine or mesoridazine, B, q1Y
Clozapine ²	B, q1Y	B, q1Y	Every visit until stable	Every visit for 6M; then q3M	Same as above	Same as above	Same as above	NA
Olanzapine	B, q1Y	B, every visit as long as a problem; then q1Y	B, q1Y	Same as above	Same as above	Same as above	Same as above	NA
Risperidone	B, q1Y	Same as above	B, q1Y	Same as above	Same as above	Same as above	Same as above	NA
Quetiapine	B, q1Y	B, q1Y	Every visit until stable, then q1Y	Same as above	Same as above	Same as above	Same as above	NA
Ziprasidone	B, q1Y	B, every visit as long as a problem; then q1Y	B, q1Y	B, 3M, q1Y	Same as above	Same as above	Same as above	B, q1Y ³

Note.—B = baseline; BP = blood pressure; EKG = electrocardiogram; EPS = extrapyramidal side effects; FGA = first generation antipsychotic; M = months; NA = not applicable; q = repetition interval; TD = tardive dyskinesia; Y = year.

¹If a fasting specimen was not collected and the value is abnormal, a fasting specimen should be obtained.

² Patients receiving clozapine should have their white blood count monitored. Current requirements mandate weekly white blood count monitoring for 6 months followed by monitoring every other week.

Figure 9 Recommendation issue de la conférence du Mont Sinaï (2002) (87)

1.3.3.2 Les recommandations à l'étranger

A l'étranger, de nombreuses recommandations ont été publiées depuis le début des années 2000. Les données cliniques et biologiques suivies sont très similaires suivant les populations, même si aucun consensus officiel n'est disponible.

Une des premières guidelines publiées est issue de la conférence du Mont Sinaï en 2002. Le suivi des patients traités par ATP de 2^e génération est évoqué. Il y est rappelé point par point l'importance d'une évaluation du poids, de l'IMC, de la tension artérielle et du bilan glucido-lipidique à l'instauration de ces traitements. (89)

Les autorités américaines par la FDA ont aussi participé à la diffusion d'informations sur le suivi cardio-métabolique en alertant, dès 2003, sur l'importante prévalence des effets indésirables métaboliques (prises de poids, hyperglycémies, diabète et dyslipidémies). Peu de temps après, plusieurs sociétés savantes américaines, dont l'Association Américaine du Diabète (ADA), la société américaine de psychiatrie (APA), et l'association américaine des endocrinologues ont publié un consensus sur le suivi des patients traités par ATP de 2^{ème} génération. Comme pour les recommandations citées précédemment, les guidelines incluent un bilan initial avec un historique personnel et familial, une mesure de l'IMC, du périmètre abdominal et de la tension artérielle, une glycémie à jeun et un EAL. De plus, à chaque trimestre, un calcul de l'IMC doit être réalisé. Puis de manière annuelle, une surveillance tensionnelle, glycémique et lipidique doit être effectuée. (90)

En Europe, les recommandations issues de la NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) parues en 2014, décrivent un bilan initial et un suivi semblables qualitativement mais aussi en termes de fréquences. (91)

Une étude publiée par De Hert *et al* en 2011 (92) établit un état des lieux des recommandations émises de 2000 à 2010. Il classe celles-ci et leur attribue un score. Au total, 18 recommandations ont été identifiées dans la littérature avec une parution entre 2004 et 2010. Les détails de l'analyse révèlent que : 89% des recommandations comprennent la mesure du poids et de l'IMC, 83% celle du périmètre abdominal et 66% celle de la tension artérielle. La totalité des guidelines inclut une glycémie à jeun et 89% un EAL. Enfin, une recommandation sur les 18 ne fait pas mention de l'évaluation des antécédents et de l'historique du patient.

La fréquence de suivi varie entre les recommandations. Après un bilan initial, 10 sur les 18 guidelines recommandent un suivi à 12 semaines, et seulement 4 études un suivi précoce après 4 à 6 semaines de traitement.

1.3.4 Etat des lieux de la réalisation du suivi

L'importance d'un suivi cardio-métabolique est clairement démontrée. Les cliniciens sont témoins de l'apparition fréquente de ces troubles métaboliques et les sociétés savantes émettent des recommandations pour les aider dans leurs pratiques depuis plus d'une quinzaine d'années. Néanmoins, le respect de ces recommandations n'est pas clairement établi et la littérature nous montre fréquemment la faible prescription du suivi cardio-métabolique.

1.3.4.1 **Méta-analyse de Mitchell et al, 2012 (93)**

Cette méta-analyse regroupe les résultats de 48 études sur presque 300 000 patients. Elle analyse les données sous deux aspects : avant et après la mise en place des guidelines nationales et/ou locales.

Les résultats montrent un monitoring insuffisant, avec un suivi supérieur à 50% pour la tension artérielle et les triglycérides (70 et 60% respectivement). Pour le reste des données, moins de la moitié des patients sont monitorés, Le cholestérol total est dosé pour 41,5% des patients, la glycémie pour 44% et le poids dans 48% des cas.

Suite à la parution des recommandations, une amélioration d'environ 15% est retrouvée sur le monitoring en moyenne. Les résultats finaux montrent un suivi du poids dans 76% des cas, de la tension artérielle pour 75% des patients, de la glycémie dans 56% des cas, et des EAL chez 29% des patients. L'auteur conclut que le suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques est insuffisant et que l'émission de recommandations permet une amélioration de ce suivi. Néanmoins, la plupart des patients ne recevront pas un monitoring complet.

1.3.4.2 **Etude de Morrato et al (94) (2016)**

Morrato *et al* est à l'origine de nombreuses études sur l'évaluation du suivi cardio-métabolique (95)(96). En 2016, une étude examinant les prescriptions du suivi cardio-métabolique en lien avec la spécialité du prescripteur, grâce au programme MedicAid® aux USA. Elle porte sur plus de 9000 patients débutant la prise d'ATP. L'objectif est d'analyser les facteurs liés aux suivis non conformes avec les guidelines (patients, prescripteurs, etc...).

Les résultats montrent une amélioration par rapport aux études précédentes menées par Morrato *et al* une décennie auparavant. L'année de l'initiation d'un traitement antipsychotique, environ 80% des patients réalisent une glycémie à jeun contre 50% en 2005. Les résultats des examens lipidiques sont moins encourageants avec 41% des patients testés dans l'étude de 2016 versus 31% en 2005. Dans les facteurs influençant le monitoring des patients, l'âge et la spécialité médicale sont déterminants. En effet, les patients plus âgés associés à des prescriptions issues des « community mental health centers » (équivalent aux centres médico-psychologiques en France) sont plus enclins à être monitorés de manière adéquate.

L'auteur conclut à des progrès dans le suivi des patients sous antipsychotiques depuis quelques années. Cependant, le public visé par les campagnes de prévention doit être probablement plus large et toucher aussi les non spécialistes de la santé mentale.

1.3.4.3 *Etude de Cotes et al (97)*

Cette étude, réalisée sur deux années consécutives, a pour objectif d'évaluer l'impact d'audit et de formation des prescripteurs à l'échelle d'une région (état américain) sur le suivi cardio-métabolique. L'étude, menée au sein des CMP d'un état, s'est déroulée en deux parties : un bilan initial en 2009, suivi de l'évaluation des actions en 2010.

Avant intervention, le suivi dans les CMP est de 29,6% pour le cholestérol, 40,4% pour les glycémies, 29% pour les triglycérides, 54,3% pour le poids, 33,6% pour la tension artérielle et seulement 5,7% pour le périmètre abdominal. Un an plus tard, après intervention soit l'envoi d'articles décrivant les recommandations de prescription ainsi que la formation en présentiel par une équipe dédiée à l'amélioration des pratiques, un nouvel état des lieux est réalisé. Seulement 4 des 10 CMP ont vu une amélioration de leur suivi cardio-métabolique ; de plus, à l'échelle de tous les CMP, aucune amélioration n'a été démontrée.

L'auteur conclut que l'éducation peut améliorer en partie le suivi cardio-métabolique néanmoins ces interventions doivent être importantes et prolongées pour permettre une réelle amélioration des pratiques.

1.3.4.4 *Etude de Lee et al (98)*

Cette étude, publiée en 2016, est très similaire au travail proposé dans cette thèse. Il s'agit d'une étude rétrospective sur le suivi cardio-métabolique dans une unité de psychiatrie. Elle évalue un système d'alerte par messagerie instantanée pour les psychiatres, leur rappelant de prescrire le suivi biologique adéquat.

Le schéma d'étude est une comparaison de deux populations, la première datant de 2009 à l'instauration des messages instantanés, puis la deuxième 4 ans après, en 2013. Les résultats montrent un maintien du taux de suivi des bilans glycémiques et lipidiques.

Néanmoins, les résultats ne sont toujours pas optimaux et l'auteur conclut à la nécessité de continuer à progresser dans ce domaine. Il invoque le rôle important des psychiatres et des pharmaciens cliniciens pour améliorer ces pratiques.

1.3.4.5 *Etude de Le Pierres et al (4) (France)*

Dans le cadre d'un travail de thèse, M. Le Pierres a mené à partir des données de la caisse primaire d'assurance maladie une étude évaluant le taux de surveillance cardio-métabolique chez les patients sous antipsychotiques dans la région des Pays de la Loire. L'étude porte sur une population de près de 20000 patients chez qui un traitement antipsychotique a été initié de manière chronique dans l'année. Les valeurs étudiées sont les données biologiques issues des recommandations de l'ANSM datant de 2010 (87). Il s'agit donc de la glycémie à jeun et du bilan lipidique. Pour rappel, l'ANSM recommande un suivi à l'initiation, lors du premier trimestre puis de manière annuelle. Ces préconisations ont dû être affinées par l'auteur qui a défini des périodes spécifiques pour extraire les données. Le bilan initial s'étale de 90 jours avant à 15 jours après l'initiation et le bilan trimestriel entre 60 à 120 jours après l'instauration du médicament. Pour le bilan annuel, il débute à 335 jours pour se terminer à 395 jours, signifiant un délai d'un mois autour de la date d'anniversaire de l'introduction de l'ATP.

Les résultats montrent un faible suivi des recommandations. Le bilan à M0 indique que 40,8% des patients n'ont aucun bilan, 5,6% un bilan partiel et seulement 12,6% un bilan complet. Pour 41% des patients, une hospitalisation est décrite lors de l'instauration de l'ATP ne permettant pas de déterminer si le bilan est réalisé. Le suivi des recommandations à M3 et M12 est encore moins conforme avec seulement 6,18% et 12,3% respectivement de bilans complets. De plus, en analysant les bilans sur l'année, seulement 3% des patients ont été monitorés correctement sur les trois périodes de suivi. En analysant séparément les dosages, les bilans lipidiques sont menés chez 13,4% des patients à l'initiation du traitement. Quant à la glycémie à jeun, cet examen est réalisé chez 24% des patients après l'instauration d'un antipsychotique (exclusion des patients hospitalisés).

L'auteur conclut au faible suivi clinico-biologique des patients. Ces résultats ne sont pas en adéquation avec les recommandations émises par l'ANSM quelques années auparavant. Cependant, ces données sont semblables à celles retrouvées dans la littérature et confirment la nécessité d'améliorer ce suivi.

1.3.4.6 **Conclusion**

D'après la revue de la littérature présentée ci-dessus, le suivi des recommandations émises par les sociétés savantes et les autorités de santé est peu respecté, que ce soit en ambulatoire ou en secteur hospitalier (93). Cependant, plusieurs études ont décrit une amélioration encourageante du suivi cardio-métabolique depuis quelques années (94). L'influence des recommandations dans cette amélioration des pratiques reste difficile à déterminer en raison de l'augmentation générale des suivis biologiques en générale depuis quelques années (97).

1.3.5 **Pistes pour l'amélioration des surveillances**

Malgré des recommandations bien définies depuis de nombreuses années par les sociétés savantes et les autorités de santé, le taux de suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques est insuffisant.

Les cliniciens de la santé mentale se sont donc intéressés aux actions permettant d'améliorer ce suivi cardio-métabolique et de tendre vers les recommandations. Dans cette optique, Chee *et al* (99) a réalisé en 2017 une revue de la littérature des interventions améliorant le taux de monitoring chez ces patients. Son étude porte sur 15 articles décrivant des interventions simples ou multiples de 2005 à 2016.

Les auteurs des études ont utilisé des stratégies différentes. Une partie d'entre eux s'est concentrée sur une seule intervention tandis que d'autres ont préféré associer plusieurs interventions pour catalyser leur efficacité. Ils ont toutefois pris le risque de ne pas pouvoir déterminer si une des interventions est responsable à elle seule des changements.

Cinq moyens d'interventions permettant d'améliorer le suivi se dégagent de la littérature et notamment de la revue de Chee *et al*.

1.3.5.1 **Les recommandations nationales**

Plusieurs auteurs ont analysé l'impact des recommandations des sociétés savantes, sans réaliser d'intervention locale au sein de leurs structures. C'est le cas de Moeller *et al* (100) en 2010, qui étudie sur plus de 2000 américains l'impact des recommandations de l'ADA de 2004.

Son étude met en évidence une amélioration significative du suivi des valeurs de la glycémie et des EAL.

En opposition à ces résultats, une autre cohorte américaine avec un groupe contrôle totalisant pour près de 30000 patients ne retrouve pas de résultats significatifs. Morrato *et al* (95) n'identifie qu'une très faible augmentation du suivi des EAL par rapport aux chiffres initiaux (27% de glycémie et 10% d'EAL à l'initiation). L'auteur fait le lien de ces résultats insuffisants avec la diminution de la prescription d'Olanzapine sur la même période, molécule à haut risque et à l'augmentation des prescriptions d'aripiprazole, molécule quant à elle associée à de faibles risques cardio-métaboliques.

Table 3 Percentage of SGA-treated children with metabolic monitoring completed before and after implementation of the MMTP								
Variable	Baseline ^a		3 months ^a		6 months ^a		12 months ^b	
	Pre-MMTP	Post-MMTP	Pre-MMTP	Post-MMTP	Pre-MMTP	Post-MMTP	Pre-MMTP	Post-MMTP
Anthropometric measurement								
Weight	18.1	51.9	12.8	33.0	12.5	31.4	5.1	15.7
Height	13.5	43.2	6.0	25.0	6.3	26.7	2.0	15.7
WC	2.3	21.0	0.7	11.4	0.0	9.3	0.0	12.4
Blood pressure	9.4	33.3	4.7	19.3	3.1	19.8	3.1	19.1
Blood work parameter								
Fasting glucose	13.5	49.4	8.1	19.3	7.0	19.8	6.1	19.1
Insulin	5.8	35.8	4.0	15.9	0.8	17.4	0.0	15.7
Total cholesterol	11.7	49.4	6.0	17.0	6.3	19.8	3.1	19.1
TGs	11.7	44.4	6.0	17.0	5.5	18.6	3.1	19.1
LDL-C or HDL-C	9.9	43.2	5.4	14.8 ^b	4.7	18.6	3.1	18.0
ALT or AST	12.3	46.9	6.7	17.0 ^b	7.8	19.8 ^b	7.1	14.6
Prolactin ^c	5.3	29.6					6.1	24.7
^a Differences between pre- and post-MMTP were significant for all anthropometric measurements and blood work parameters ($P < 0.01$).								
^b Differences between pre- and post-MMTP did not reach statistical significance for these parameters.								
^c Our MMTP recommends prolactin measurements only at baseline and 12-month time points.								

Figure 10 Résultats du programme d'éducation de Ronsley *et al* (99)

1.3.5.2 Programmes d'éducation locaux

D'autres auteurs se sont intéressés à la création de programmes d'éducation au niveau local. Ces derniers visent à améliorer les compétences des équipes soignantes sur la détection et le suivi des troubles cardio-métaboliques. Ronsley *et al* (101) en 2012 analyse l'impact de la création d'un « Metabolic Monitoring Training Program » sur une population d'enfants et d'adolescents traités par ATP de 2^e génération. Ce programme s'est déroulé en deux étapes. La

première comprenait une évaluation des connaissances sur le suivi métabolique et des risques liés au ATP. La deuxième consistait à la rédaction d'un protocole de suivi clinico-biologique détaillé associée à la formation des équipes sur l'utilisation du protocole. L'implantation d'un programme d'éducation a permis d'augmenter le suivi à chaque étape. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Quelques années auparavant, Barnes *et al* décrit des résultats similaires. Il a d'abord évalué les freins à l'organisation du suivi comme la responsabilité de prescription du bilan, les modalités d'interprétation ou bien encore le manque d'équipement. Puis à la suite de l'audit initial, des formations de groupes sur les recommandations et des retours d'expériences se sont organisés. Dans les mêmes proportions, une amélioration du suivi clinico-biologique significative a été décrite pour tous les paramètres à la suite de ce programme. (102)

1.3.5.3 **Changement de praticien dans le suivi**

La collaboration entre les psychiatres et les médecins généralistes libéraux a été testée par Crabb *et al* (103) en 2009. L'auteur a évalué la capacité des médecins de famille à réaliser le bilan initial suite à l'instauration d'un antipsychotique. Dans la majorité des cas, le fait que le psychiatre demande au médecin traitant de réaliser le suivi s'est avéré peu efficace. Moins de la moitié des patients (44%) pour qui un bilan devait être programmé par le médecin généraliste ont effectivement bénéficié de ce suivi. L'auteur décrit plusieurs raisons potentielles comme la faible communication ville/hôpital mais aussi la surcharge de travail des médecins généralistes.

1.3.5.4 **Création d'un protocole local**

Assez proche du programme d'apprentissage, la création d'un protocole local se superposant aux recommandations des sociétés savantes permettrait d'améliorer le suivi selon plusieurs auteurs. Peh *et al* (104) lance en 2008 un projet associant la création d'un protocole interne basé sur les recommandations de l'ADA de 2004, l'achat et la mise à disposition du matériel de mesure et le rappel au médecin des consignes à suivre. Un des éléments nouveaux et intéressants est l'intégration du pharmacien dans le protocole. En effet, ce dernier se doit de vérifier la présence d'un suivi clinico-biologique pour dispenser les ATP. De plus, il a la

responsabilité d'établir la liste des patients sous antipsychotiques. Des résultats très positifs ont été décrits à la suite du protocole avec près de 100% des patients suivis de manière optimale.

Latoo *et al* (105) a, quant à lui, organisé des staffs pluridisciplinaires mensuels pendant lesquels le suivi clinico-biologique des patients sous ATP est évoqué. Ici encore, il décrit une amélioration du suivi.

1.3.5.5 **Utilisation de rappels informatiques**

Depuis de nombreuses années, les logiciels métiers du secteur hospitalier se sont étoffés en fonctionnalités permettant de faciliter le travail des professionnels de santé. Le secteur de la santé mentale n'est pas en reste et des auteurs se sont intéressés à la possibilité pour certains logiciels de proposer des aides à la prescription du suivi clinico-biologique. C'est le cas de DelMonte *et al* (106) qui évalue sur une cohorte de plus de 300 patients, l'impact de messages d'alerte proposant la prescription du bilan glucido-lipidique aux patients concernés. L'amélioration est significative : la surveillance de la glycémie à jeun augmente de 46,8% à 70% et l'EAL de 19% à 60%.

L'auteur conclut que cette méthode permet des gains significatifs de suivi, néanmoins celui-ci reste sous-optimal et d'autres stratégies doivent être explorées.

1.3.5.6 **Conclusion**

La littérature assez vaste sur le sujet de l'amélioration des pratiques de suivi clinico-biologique permet d'isoler de nombreux axes d'amélioration. Nous pouvons citer les formations des professionnels, le rappel des recommandations, la création de protocoles locaux ou bien encore l'aide de l'informatique. Cependant, le manque de communication interprofessionnelle, la difficulté d'accès aux soins des patients atteints de maladies mentales ou le manque de connaissances des prises en charge des troubles cardio-métaboliques semblent rester des obstacles à la réalisation du suivi. (99)

1.3.6 Prise en charge du syndrome métabolique iatrogène

L'apparition plus fréquente de troubles métaboliques chez les patients traités par antipsychotiques est une évidence. (107) Cependant, ces troubles ne sont pas une fatalité ne pouvant être soignée. Plusieurs recommandations de prise en charge, pharmacologiques ou non, ont été publiées par des spécialistes des soins somatiques en santé mentale pour diminuer l'apparition des troubles cardiovasculaires.

1.3.6.1 Stratégie non pharmacologique

Au même titre que pour le syndrome métabolique non iatrogène, le respect des règles hygiéno-diététiques produira un impact positif sur les troubles métaboliques induits par les ATP. Elles comprennent un régime alimentaire équilibré, l'arrêt de la consommation de tabac et d'alcool, mais aussi la reprise de l'activité physique. Une étude randomisée produite par Sugawara *et al* (108) compare l'effet de conseils diététiques ou d'un programme nutritionnel complet à la prise en charge classique sur une période d'un an.

Les résultats montrent une baisse du poids, de l'IMC et du tour de taille dans le groupe du programme nutritionnel complet. Au niveau biologique, une baisse de TG et une augmentation des HDL sont décrites. L'auteur conclut que le suivi d'un programme nutritionnel chez les patients schizophrènes, obèses et traités par ATP est efficace dans la perte de poids et la réduction des troubles métaboliques.

1.3.6.2 Changement d'antipsychotique

Plusieurs méta-analyses décrites précédemment démontrent la présence de différents profils d'antipsychotiques. En effet, certains semblent bien plus à risques de troubles cardio-métaboliques induits. Le choix initial d'un ATP permet de diminuer l'apparition des effets indésirables. Néanmoins, la substitution d'un ATP par un autre, en cas d'effet indésirable handicapant est complexe, en raison des sensibilités différentes des patients face aux molécules utilisées. Il convient d'évaluer la balance bénéfices/risques. Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'impact métabolique d'un « switch » d'ATP chez les patients initialement traités par des molécules à fort risque.

Une méta-analyse de Mukundan *et al* en 2011, regroupe les résultats de 4 études. (109) L'auteur décrit une baisse de poids moyenne de 1,94 kg en substituant l'olanzapine par l'aripiprazole ou la quétiapine. Les glycémies à jeun sont aussi impactées par le « switch », avec une diminution significative des concentrations. Néanmoins, Mukundan *et al* retrouve que les patients sont moins susceptibles de sortir de l'étude si l'olanzapine est maintenue comparativement au passage à la quétiapine ou l'aripiprazole. Le risque d'un déséquilibre de la pathologie est à prendre en compte face à la diminution des risques métaboliques.

Une deuxième méta-analyse retrouve des résultats similaires. Le travail de Barak *et al* (110) réunit les résultats de 9 études sur près de 800 patients schizophrènes ou atteints de troubles schizo-affectifs. Elle étudie l'impact d'un « switch » d'olanzapine, rispéridone, sulpiride, clozapine ou d'un neuroleptique classique vers l'aripiprazole. Les résultats montrent une baisse de poids moyenne de $2,55 \pm 1,5$ kg. Il est intéressant de noter que la perte de poids la plus importante est relevée lors d'un passage d'olanzapine vers aripiprazole (-2,74 kg en moyenne).

L'étude multicentrique et randomisée de Stroup *et al* (111) explore les impacts d'un protocole similaire à celui de Barak *et al*. Les résultats indiquent également une perte de poids, dans ce cas de 2,9 kg en moyenne, et une réduction des marqueurs lipidiques (Cholestérol, LDL et TG). En revanche, un nombre bien plus important de patients est déclaré en échappement thérapeutique à la suite du « switch » de médicament. En effet, 44% des patients du groupe bénéficiant d'une modification de molécule ont arrêté leur traitement pendant l'étude contre 24,5% dans l'autre groupe.

L'auteur conclut à une réelle efficacité du « switch » de traitement vers l'aripiprazole pour réduire les risques cardio-métaboliques, néanmoins la possibilité d'un échappement thérapeutique semble bien réelle.

En 2016, une association d'experts en pharmacologie des médicaments en psychiatrie s'est prononcée sur la réalisation de ces « switches ». La British Association of Psychopharmacology (BAP) déclare que le passage d'un antipsychotique de haut risque comme l'olanzapine ou la clozapine vers une molécule de faible risque comme l'aripiprazole doit être considéré. (112) Cependant, le clinicien doit peser la balance bénéfices/risques entre la diminution des troubles métaboliques et le déséquilibre de la pathologie mentale.

1.3.6.3 Ajout d'une molécule correctrice pour les troubles cardio-métaboliques

L'ajout d'une molécule pour remédier aux troubles cardio-métaboliques des patients traités par ATP est aussi une solution pour les cliniciens. Plusieurs molécules déjà connues sont disponibles sur le marché.

a) L'aripiprazole

Remplacer une molécule à haut risque métabolique par l'aripiprazole peut réduire la prise de poids sous ATP mais, ajouter cette dernière à une monothérapie déjà en place semble aussi efficace. La combinaison de deux molécules dont l'aripiprazole a été étudiée par plusieurs auteurs qui décrivent une perte de poids d'environ 2 kg en moyenne (113). La BAP dans ses guidelines approuve aussi cette stratégie pour réduire le poids des malades (112). L'avantage d'un ajout versus un « switch » vers l'aripiprazole semble être l'efficacité. En effet, aucun aspect négatif dans la symptomatologie psychotique n'a été décrit (113). Une étude publiée dans le JAMA très récemment, décrit un gain d'efficacité à l'adjonction d'aripiprazole chez les patients initialement traités par clozapine. (114) Cependant, l'évaluation de l'impact sur les autres effets indésirables d'apparition peu fréquente comme le syndrome malin des neuroleptiques ou la toxicité hématologique n'a pu être étudiée.

b) Ajout de Metformine

La metformine est prescrite depuis de nombreuses années dans la prise en charge du syndrome métabolique malgré son efficacité inférieure aux règles hygiéno-diététiques (48). Dans le cadre des syndromes métaboliques iatrogènes, l'efficacité de cette dernière a aussi été démontrée. Une méta-analyse de 2016 s'est intéressée à l'impact de la molécule chez les patients obèses et traités par clozapine. Sur une population totale de près de 500 personnes, la metformine a permis une réduction significative du poids et de l'IMC versus placebo (115). La perte de poids était de 3,1 kg en moyenne. Plusieurs autres éléments du syndrome métabolique comme le tour de taille, la glycémie à jeun ou les TG ont aussi été améliorés.

Sa prescription pour des patients à haut risque de diabète semble donc être à considérer avec un respect optimal des règles hygiéno-diététiques. Son utilisation permettrait une

diminution de la prise de poids et une réduction du risque de passage vers un diabète franc. (112)

c) Ajout d'un hypolipémiant ou d'un antihypertenseur

La prise en charge des dyslipidémies et de l'hypertension artérielle chez les patients traités par ATP ne diffère pas des recommandations pour la population générale. (112) L'utilisation d'hypolipémiants et d'antihypertenseurs sera donc à considérer après les règles hygiéno-diététiques et/ou l'avis d'un spécialiste. (86) Les recommandations en vigueur pour les dyslipidémies sont celles de l'European Society of Cardiology de 2019 (116). Concernant l'hypertension artérielle, il faut considérer les recommandations de la HAS et de la Société Française d'Hypertension Artérielle publiées en 2016 (117).

1.3.6.4 Conclusion

La prise en charge des troubles cardio-métaboliques sous ATP s'organise donc en trois volets. Le premier, commun à toutes les maladies métaboliques et cardiovasculaires, est le respect des règles hygiéno-diététiques avec une alimentation équilibrée et une activité physique.

Le deuxième volet comprend le choix de l'ATP. Le changement d'une molécule par une autre à moindre risque, quand cela est possible, permet de limiter les effets indésirables. Néanmoins, une surveillance particulière doit être portée sur la symptomatologie psychiatrique qui risque de resurgir en cas de déséquilibre thérapeutique.

Le dernier volet évoqué est l'ajout de molécules correctrices. Le rapport bénéfices/risques doit là aussi être évalué. Le but est de réduire l'apparition de troubles métaboliques sans exposer le patient à une sur-médication, entraînant à son tour d'autres effets indésirables.

Une attention particulière devrait également être portée aux facteurs prédictifs de troubles métaboliques cités dans les paragraphes précédents. Surveiller et prévenir l'apparition d'une élévation précoce et importante du poids (plus de 5% en un mois) par exemple, pourraient éviter l'installation au long cours de ces dérèglements.

C'est dans cette optique de détection et de prise en charge précoces des effets indésirables induits par ATP que le pharmacien clinicien peut montrer son efficacité. En effet, ces missions

sont fondamentales dans ses actes et il les réalise lors de la validation pharmaceutique des prescriptions.

1.4 La place des interventions pharmaceutiques dans le suivi clinico-biologique

1.4.1 Analyse et intervention pharmaceutiques : définitions

« La dispensation du médicament est définie dans le code de la santé publique (art. R4235-48 du CSP) comme l'acte pharmaceutique associant à la délivrance du médicament :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance,
- La mise à disposition des informations et conseils nécessaire au bon usage du médicament,
- La préparation éventuelle des doses à administrer. (118) »

Cette analyse pharmaceutique peut atteindre différents degrés : de la vérification réglementaire de l'ordonnance à la véritable validation pharmaco-thérapeutique suivant l'accès aux diverses sources d'informations (dossier patient notamment).

La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) a défini en 2012 trois niveaux d'analyse des prescriptions (119) :

- 1^{er} niveau : la revue de prescription analysant la disponibilité des produits, leurs posologies, les contre-indications et les interactions principales,
- 2^e niveau : la revue thérapeutique ajoutant au niveau 1, l'adaptation posologique en lien avec les résultats de biologie ou les événements tracés,
- 3^e niveau : le suivi pharmaceutique ajoutant au niveau 2 le respect des objectifs thérapeutiques, le monitoring thérapeutique et le suivi de l'observance.

Cette analyse pharmaceutique des prescriptions comporte donc l'identification, la prévention et la résolution de problèmes médicamenteux. Le pharmacien va par la suite émettre un certain nombre d'avis ou de conseils concernant le traitement par le biais « d'interventions pharmaceutiques » (IP).

Définies par la SFPC comme toute proposition de modification de la thérapeutique médicamenteuse initiée par le pharmacien », les IP sont codifiées au sein d'un outil permettant de standardiser et de valoriser les pratiques pharmaceutiques. (120)

Cela concerne par exemples :

- Une proposition de suppression de médicaments redondants, d'adaptations posologiques,
- Une information à prendre en compte pour le suivi ou l'administration du médicament,
- Toute autre proposition visant à améliorer la prise en charge thérapeutique (examens complémentaires adaptés, etc...).

1.4.2 Les bénéfices attendus

D'après la littérature française, l'analyse des prescriptions entraîne un nombre significatif d'interventions pharmaceutiques signalant un problème médicamenteux ou proposant une optimisation thérapeutique. Une étude multicentrique réalisée dans 6 hôpitaux français par Bedouch *et al* (121) décrit la nécessité d'une intervention pharmaceutique pour près de 5% des prescriptions médicales. Les résultats sont d'autant plus intéressants que dans plus d'un quart des cas, l'IP met en évidence la prescription d'un psychotrope non conforme aux recommandations.

L'impact clinique de ces interventions a été décrit par plusieurs auteurs. Une revue de la littérature publiée, en 2013, souligne la plus-value des interventions pharmaceutiques sur la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires dans près de 60 études dont 45 essais randomisés. L'effet des interventions s'est montré positif sur le contrôle des maladies cardiovasculaires, l'amélioration de la qualité de vie du patient ainsi que sur la diminution des coûts associés aux soins. (122)

En psychiatrie, l'évaluation des interventions pharmaceutiques a aussi été étudiée. Une étude rétrospective multicentrique met en évidence sept problèmes médicamenteux pour lesquels le pharmacien clinicien est intervenu. Les principaux sujets d'intervention sont : les posologies supra-thérapeutiques, l'interaction médicamenteuse, le plan de prises non adapté et la surveillance d'effets indésirables. (123) Une étude randomisée réalisée chez des enfants atteints de troubles du spectre autistique montre que les interventions pharmaceutiques permettent de réduire les problèmes liés aux traitements médicamenteux. Les résultats

indiquent une diminution des troubles du comportement par rapport au groupe contrôle. (124) Finley *et al* a réalisé une revue de littérature en 2003 dans le but d'identifier et d'évaluer les impacts des interventions pharmaceutiques en psychiatrie. Malgré la faible puissance des études, la majorité des résultats conclut à un impact positif, avec une amélioration de la santé des patients et des modalités de prescription. (125)

1.4.3 Spécificités de la psychiatrie

En psychiatrie, plusieurs problématiques autour de l'association patient-maladie-traitement interviennent dans la prise en charge médicamenteuse et justifient l'implication du pharmacien dans la stratégie thérapeutique.

1.4.3.1 L'observance

La mauvaise observance thérapeutique est l'un des problèmes majeurs en lien avec la prescription de psychotropes. La non-observance est un facteur important dans la perte d'efficacité des antipsychotiques. Elle entraîne une aggravation du cours de la maladie avec une augmentation du risque de rechute. Il en résulte une augmentation des ré-hospitalisations et de la morbi-mortalité chez les patients atteints de pathologies mentales. Près d'une hospitalisation sur deux serait liée à un défaut d'observance (126). Les effets secondaires possèdent une grande part de responsabilité dans l'observance thérapeutique. Certains, très invalidants, découragent les patients à prendre régulièrement leurs traitements. Pour la dépression par exemple, les troubles digestifs ou la diminution de la libido sont souvent décriés par les patients. (127) Dans la schizophrénie, la prise de poids induite par les ATP est un facteur certain de non-observance (128).

1.4.3.2 Le risque de rechute

La rechute est fréquente en psychiatrie, elle concerne plus d'un patient sur deux dans les deux ans qui suivent le premier épisode. L'observance d'un traitement antipsychotique est un facteur protecteur et réduit par cinq ce risque. (129) Plusieurs actions pouvant être mises en

place par le pharmacien permettent la diminution du risque de rechute comme la conciliation médicamenteuse ou l'éducation thérapeutique. (130)

1.4.3.3 **La grande diversité d'effets indésirables**

L'utilisation des médicaments antipsychotiques expose le patient à de nombreux effets indésirables, qu'ils soient neurologiques, métaboliques, cardiovasculaires ou encore hématologiques. Nous avons pu détailler ces effets indésirables au début de ce travail de thèse. Ces troubles iatrogènes possèdent un impact significatif sur la qualité de vie des patients (131), ceci entraîne une proportion élevée d'arrêts de traitement (132).

1.4.3.4 **La dissociation somatique-psychiatrique**

Il existe un réel cloisonnement entre la prise en charge somatique et psychiatrique. Cette frontière est décrite au sein de hôpitaux mais aussi en ambulatoire entre les médecins généralistes et les psychiatres. Le lien ville-hôpital doit être renforcé car son absence peut être responsable d'erreurs et de rechutes du patient. (130)

1.4.3.5 **Conclusion**

Ces nombreuses spécificités requièrent un suivi rapproché des patients et de leurs prescriptions. En effet, chaque modification thérapeutique doit nécessiter une surveillance renforcée pour limiter l'apparition d'effets indésirables, d'interactions ou d'un déséquilibre de la pathologie mentale. Dans cette optique, l'utilisation de la ressource pharmaceutique en psychiatrie prend tout son sens.

La revue de la littérature a clairement mis en évidence l'importance du suivi clinico-biologique dans la détection précoce du syndrome métabolique induit par les AP et la place que peut prendre le pharmacien dans cette stratégie. C'est autour de cette réflexion, qu'il a été décidé d'étudier l'impact de l'intervention du pharmacien sur le suivi clinico-biologique des patients traités par antipsychotiques au centre hospitalier de Cadillac (CHC).

2 Etude au sein d'un centre hospitalier spécialisé en santé mentale

2.1 Contexte et objectifs de l'étude

2.1.1 Contexte

Les ATP jouent un rôle important dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de pathologies mentales. L'avènement de la 2^e génération a encore plus diversifié leur prescription dans des pathologies comme les troubles bipolaires, des dépressions ou des troubles du comportement. Considérés souvent comme mieux tolérés que ceux de première génération, les ATP de 2^e génération produisent moins d'effets indésirables neurologiques et sont souvent plus efficaces dans le traitement des symptômes positifs et négatifs. Toutefois, leur utilisation est associée à la survenue de troubles métaboliques entraînant obésité, diabète et dyslipidémie. La prévalence du syndrome métabolique associant ces symptômes est très fréquente, elle atteint environ 30% des patients sous ATP. (52) Il en résulte une augmentation très importante des événements et de la mortalité cardio-vasculaires. (57)

Pour donner suite à la découverte de ces troubles métaboliques et cette surmortalité, de nombreuses sociétés savantes au début des années 2000 ont établi des préconisations de suivi clinique et biologique des patients traités par ATP. En 2010, l'ANSM publie ses recommandations établissant officiellement en France la nécessité d'appliquer un suivi. Ces dernières insistent sur l'importance d'établir un bilan initial et d'y associer un suivi régulier tout au long de la prise en charge du patient.

Malgré la publication de ces recommandations depuis plusieurs années, la réalisation du suivi clinico-biologique des patients traités par ATP reste faible. Un nombre très important d'articles de la littérature décrit un suivi bien en deçà des recommandations. Selon Morrato *et al* (95), le suivi initial du bilan glucido-lipidique est resté très bas, même après la parution des recommandations des sociétés savantes (27% des cas pour la glycémie et 12% pour les EAL). En France, l'étude de Le Pierres confirme ces résultats avec seulement 3% des patients bénéficiant des bilans successifs de manière correcte sur une année. (4)

Quelques auteurs se sont donc intéressés à la mise en place d'interventions pour augmenter le suivi. La littérature montre la possibilité d'amélioration des pratiques de suivi

clinico-biologique par de nombreux axes : des programmes d'éducation, des guidelines locales ou des messages d'alertes. (99)

Une étude publiée en 2012 met en évidence l'efficacité de l'intervention pharmaceutique dans l'amélioration du suivi mais seulement sur le plan biologique. (106) L'impact du pharmacien sur l'intégralité du suivi à la fois clinique et biologique n'a pas été étudié à notre connaissance en secteur de soins psychiatriques.

En parallèle, au CHC, les pharmaciens, lors de la validation quotidienne des prescriptions médicales, ont repéré une hétérogénéité dans la détection, le suivi et la prise en charge des troubles métaboliques induits par les ATP. Ils ont décidé de mener une Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) portant sur la prise en charge globale du syndrome métabolique induit par les ATP. Ce travail est la première étape de l'EPP et s'intéresse au suivi clinico-biologique.

2.1.2 Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer si les IP émises lors de la validation pharmaceutique des prescriptions médicales permettent d'améliorer le suivi clinico-biologique après l'instauration d'un premier ATP au sein du CHC. Cette évaluation fera suite à la réalisation d'un état des lieux du taux de surveillance clinique et biologique en fonction des recommandations des sociétés savantes et des autorités de santé (ANSM).

Les objectifs secondaires visent à :

- Comparer les prévalences de suivi entre les divers paramètres du bilan,
- Etablir un état des lieux de l'état clinique et biologique des patients à l'instauration de l'ATP avec un suivi de l'évolution (notamment la présence de SM) et le confronter aux données de la littérature,
- Mettre en évidence les molécules à haut risque de troubles métaboliques et les opposer à celles de la littérature.

2.2 Matériel et méthode

2.2.1 Schéma générale de l'étude

Il s'agit d'une étude avant/après avec un contrôle contemporain de l'intervention.

Elle a pour cadre le CHC, qui est un établissement public de santé, spécialisé dans la prise en charge de la maladie mentale et l'accompagnement des souffrances psychiques.

Entre le 1^{er} janvier et le 28 février 2020, tous les patients admis en hospitalisation complète au CHC n'ayant jamais reçu d'antipsychotique ou en rupture thérapeutique d'au moins 1 an sont inclus dans l'étude.

À la suite de l'instauration de l'ATP, l'interne en pharmacie recherche la présence ou non des éléments des bilans recommandés par l'ANSM. En cas d'absence de données, des IP personnalisées sont envoyées aux cliniciens via le logiciel Cristal-Link® par la messagerie instantanée sous forme de « pop-up » d'alerte. Le clinicien dispose alors d'un nombre de jours définis pour compléter le bilan. Le pharmacien vérifie par la suite la prescription ou non des données manquantes.

Le contrôle contemporain de l'intervention est une cohorte de patients similaire de 2018.

2.2.2 Pré-requis

Une rencontre avec le médecin responsable du DIM (Département de l'Information Médicale) a permis de soumettre l'étude et d'en déterminer la faisabilité, notamment pour l'extraction des données du groupe contrôle.

Ce travail n'a pas fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Information et des Libertés) car les recherches sont internes, c'est-à-dire menées à partir des données recueillies dans le cadre du suivi thérapeutique ou médical individuel des patients, par les personnels assurant ce suivi et pour leur usage exclusif.

Une fiche HAS de l'EPP « Prise en charge du syndrome métabolique induit par les antipsychotiques » a été élaborée et présentée à la sous-commission « Information, Formation et Evaluation Médicale » de la CME (Commission Médicale d'Etablissement).

2.2.3 Période de réalisation des bilans clinico-biologiques

Il est décidé d'étudier l'impact des IP sur la réalisation des deux premiers bilans recommandés par les sociétés savantes dont l'ENCEPHALE (86) et l'ANSM en 2010.

- **Le bilan initial** : il doit être réalisé avant ou au moment de l'instauration de l'ATP pour établir un état des lieux du profil métabolique du patient. Nous avons déterminé une période précise de réalisation de ce bilan. Elle débute 30 jours avant l'introduction et se termine jusqu'à 5 jours après la mise en route de l'ATP soit un bilan M0 à -30jr/+5jr. En dehors de cette période, le bilan est considéré comme non effectué.
- **Le bilan à M1** : il doit être réalisé après le premier mois de traitement par ATP. Il permet de détecter une prise de poids très rapide, facteur prédictif d'une importante prise de poids au long terme. Nous avons aussi défini une période stricte d'exécution qui débute 5 jours avant le M1 et se termine 7 jours après le M1 soit un bilan M1 à -5jr/+7jr

La synthèse des périodes de réalisation est présentée sur la figure suivante.

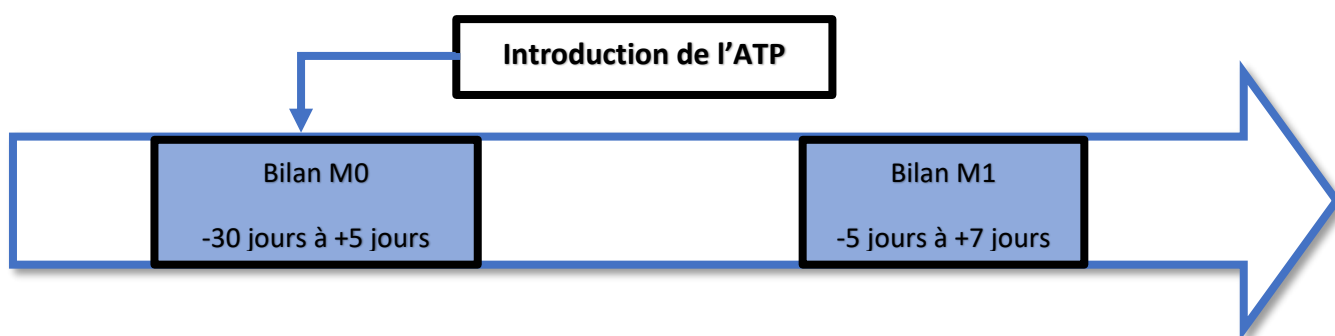


Figure 11 Illustration des périodes de bilans

2.2.4 Modalités d'émission des interventions pharmaceutiques (IP)

➤ L'outil

Les IP sont réalisées sous la forme de « pop-ups » d'alerte s'affichant sur l'écran du clinicien lors de l'ouverture de la prescription du patient. Le système de « pop-up » est un service de messagerie instantanée intégrée au logiciel Cristal-Link® permettant les échanges entre le prescripteur et le pharmacien.

A chaque envoi, le message apparaît au centre de l'écran de l'interlocuteur à l'ouverture de l'ordonnance informatisée. L'objectif principal de ce « pop-up » est de rappeler au clinicien qu'un ou plusieurs éléments du bilan à la période recommandée doivent être prescrits.

➤ Quand envoyer une alerte ?

Le pharmacien détecte l'instauration d'un premier ATP chez un patient lors de la validation quotidienne des prescriptions médicales. Il vérifie la présence ou non des résultats cliniques et/ou biologiques recommandés aux périodes définies par l'ANSM et précisées dans le schéma de l'étude. En cas d'absence d'une ou plusieurs données, il envoie un message au prescripteur sous forme de pop-up en précisant la ou les éléments manquants.

Ces rappels se présentent ainsi :

Liste des IP

Dans le cadre de la prescription d'un premier antipsychotique, les recommandations de surveillance clinico-biologique comprennent le suivi	du poids et de l'IMC	à l'initiation du traitement
	du périmètre ombilical	Après le 1er mois de traitement
	d'une exploration des anomalies lipidiques	
	d'une glycémie	
	d'une tension artérielle	
	d'un ECG	
Nous vous proposons de compléter le bilan.		
Merci		

Exemple de message :

« Bonjour,

Dans le cadre de la prescription d'un premier antipsychotique, les recommandations de surveillance clinico-biologique comprennent le suivi :

- D'une exploration des anomalies lipidiques
- D'un ECG

A l'initiation du traitement (Introduction de Quétiapine le XX/XX/XX)

Nous vous proposons de compléter le bilan. Merci »

➤ Quelles sont les périodes d'émission des alertes ?

Les IP sont effectuées à des périodes arbitrairement définies dans le cadre de l'étude.

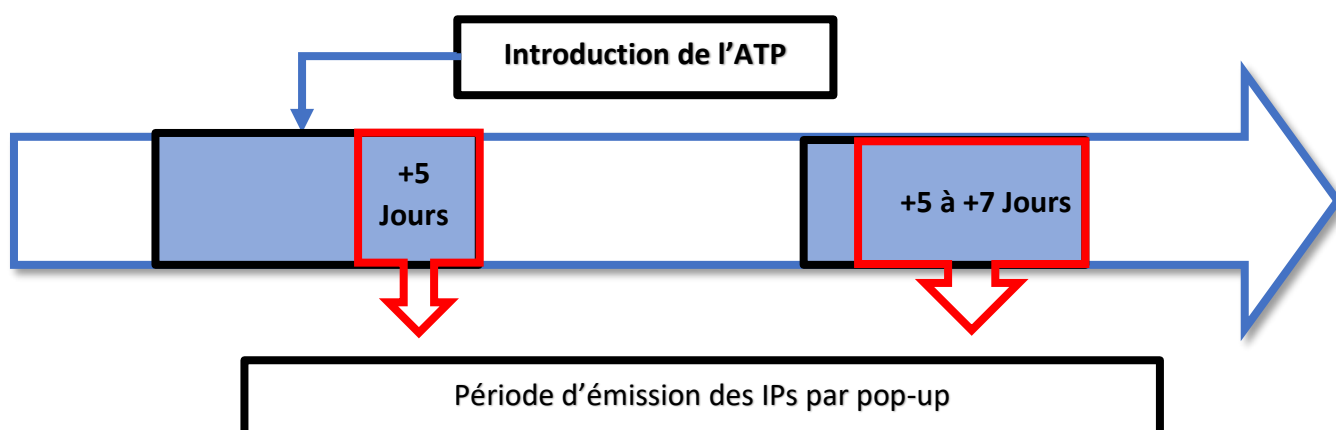
Bilan initial : M0

La date d'émission de l'IP est de 5 jours après la date d'instauration de l'ATP.

Si le M0+5 jours est un vendredi, la proposition de bilan peut être avancée à M0+3 jours. En effet, après chaque IP, le clinicien dispose de 3 jours ouvrés pour réaliser la prescription du bilan.

Bilan à un mois : M1

La date d'émission de l'IP est entre le 5^e et le 7^e jour post-M1 selon les disponibilités du pharmacien. Le clinicien dispose d'une période de 3 jours ouvrés pour réaliser la prescription du bilan, ce qui correspond à M1+8 jours à M1+10 jours.



2.2.5 Population étudiée

➤ Critères d'inclusion

Avant de détailler les critères d'inclusion dans les deux bras, expérimental et contrôle, il est important de préciser qu'une instauration d'ATP, telle que définie dans l'étude, concerne :

- Les patients n'ayant jamais été traités par ATP,
- Les patients en rupture de traitement ATP depuis au minimum 1 an,
- Les patients non-observants après une introduction récente (depuis moins de 3 mois avec des prises non régulières entraînant une décompensation de la pathologie psychiatrique).

Bras expérimental :

Les critères permettant une inclusion dans le bras expérimental sont :

- Instauration d'un ATP entre le 1^{er} janvier et le 28 février 2020,
- Hospitalisation au minimum durant la première période du bilan thérapeutique M0, c'est-à-dire M0+8 jours.

Bras contrôle :

Les patients du groupe contrôle sont issus d'une requête sur les données de Cristal-Link® réalisée par le DIM. Les critères de la requête sont :

- Patients admis pour la première fois au CHC au cours de l'année 2018,
- Prescription d'un antipsychotique lors de ce premier séjour au CHC.

La liste des principes actifs inclus* dans la requête sont :

1er Génération	1er Génération (suite)	2e Génération
CHLORPROMAZINE	PIPAMPERONE	CLOZAPINE
LEVOMEPROMAZINE	DROPERIDOL	OLANZAPINE
CYAMEMAZINE	FLUPENTIXOL	QUETIAPINE
FLUPHENAZINE	ZUCLOPENTHIXOL	RISPERIDONE
PROPERICIAZINE	PIMOZIDE	ARIPIPRAZOLE
PIPOTIAZINE	PENFLURIDOL	PALIPERIDONE
HALOPERIDOL	LOXAPINE	AMISULPRIDE
TIAPRIDE	SULPIRIDE	

*Les spécialités associées ont aussi été extraites.

Pour obtenir un nombre de patients identique à celui du bras expérimental, la liste de données extraite par la requête est échantillonnée selon le mode opératoire suivant :

- Sélection des unités de soins : identiques à celles de la cohorte de 2020, c'est-à-dire 14 unités de soins du CHC.
- Sélection d'un nombre de patients par unité identique quand cela est possible à celui de la cohorte expérimentale. Si la requête extrait un nombre inférieur de patients en 2018 qu'en 2020, le nombre maximal possible de patients est recruté mais aucun patient d'un autre service n'est inclus en compensation.
- Tri aléatoire des patients par la fonction « =ALEA.ENTRES.BORNES » d'Excel® pour choisir les dossiers à inclure. En effet, dans certaines unités de soins, il y a plus de patients pré-inclus que de possibilités d'inclusion.
- Analyse des dossiers et inclusion sur les mêmes critères que pour le bras expérimental:
 - Instauration confirmée d'un ATP au moment du séjour,
 - Hospitalisation au minimum durant la première période du bilan thérapeutique M0, c'est-à-dire M0+8 jours.

➤ Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont :

- Antécédent de prise d'ATP dans l'année,
- Sortie d'hospitalisation avant la fin de la première période du bilan M0,
- Arrêt de l'ATP avant la fin de la première période du bilan M0.

Ne sont donc pas exclus :

- Les patients arrêtant l'ATP après la fin de la première période du bilan M0, leurs résultats seront absents du bilan M1,
- Les patients sortant de l'hôpital après la fin de la première période du bilan M0, leurs résultats seront absents du bilan M1.

2.2.6 Données recueillies

➤ Sources

L'intégralité des données est issue du Dossier Patient Informatisé (DPI) du CHC qui regroupe notamment les dossiers médicaux et paramédicaux, les prescriptions médicales, la pancarte et les bilans biologiques des patients hospitalisés.

➤ Variables étudiées

○ Données sociodémographiques

Les données sociodémographiques recueillies sont les suivantes :

- L'âge du patient,
- Le sexe du patient,
- L'unité de soins dans laquelle l'instauration a été réalisée.

○ Données sur les pathologies mentales et somatiques

Les données relevées sont :

- La pathologie mentale diagnostiquée lors du séjour :
 - Trouble de l'humeur,
 - Trouble psychotique,
 - Trouble de la personnalité,
 - Trouble de l'usage,
 - Trouble anxieux.
- Les antécédents de dyslipidémies, de diabète et/ou d'hypertension artérielle :
 - Leur présence est qualifiée de trois manières :
 - Absent,
 - Non traité,
 - Traité.

○ Données médicamenteuses

Pour chaque patient, le recueil des données médicamenteuses comprend :

- La DCI (Dénomination Commune Internationale) du ou des ATP instaurés,

- L'association ou pas à un ou plusieurs thymorégulateurs,
- La présence ou non d'un ou plusieurs antidépresseurs,
- Le switch d'un ATP vers un autre lors du premier mois de traitement.

2.2.7 Données et périodes de surveillance clinico-biologique

➤ Bilan M0

Pour ce bilan, les données recueillies sont :

- Le poids (kg),
- L'IMC (kg/m^2),
- Le périmètre ombilical (cm),
- Le bilan lipidique (Cholestérol, LDL, HDL, Triglycérides en g/L),
- La glycémie à jeun (g/L),
- La seule présence ou non d'un ECG,
- La tension artérielle (classement en hypotendu, normo-tendu, hypertendu).

➤ Bilan M1

Pour ce bilan, les données relevées sont :

- Le poids (kg)
- L'IMC (kg/m^2)
- Le périmètre abdominal (cm)

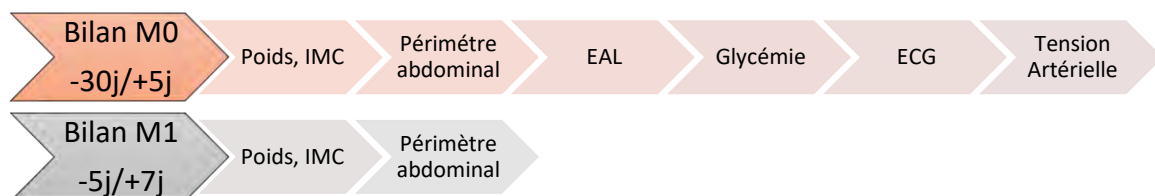


Figure 12 Schéma illustrant la surveillance clinico-biologique à M0 et M1

2.2.8 Caractérisation de l'état des éléments du bilan

Pour chaque élément du bilan, quatre situations sont décrites :

- Test effectué sans IP,
- Test non effectué avant la fin de la période de bilan,
- Test non effectué après la fin de la période de bilan,
- Test effectué après IP.

L'analyse de l'impact des IP est effectuée en fonction de ces 4 situations.

2.2.9 Analyses statistiques

Concernant l'analyse statistique des données, des tests de Chi2 et de t-Student sont employés pour comparer les répartitions des données et les différences entre les scores des bilans. Les données sont traitées comme appariées quand cela est nécessaire pour effectuer les tests. Une p-value inférieure à 0,05 est considérée comme significative pour l'interprétation des résultats.

2.2.10 Schémas de synthèse de l'étude

Les figures suivantes synthétisent la méthodologie appliquée pour le suivi des bilans M0 et M1 dans les cohortes contrôles et expérimentales.

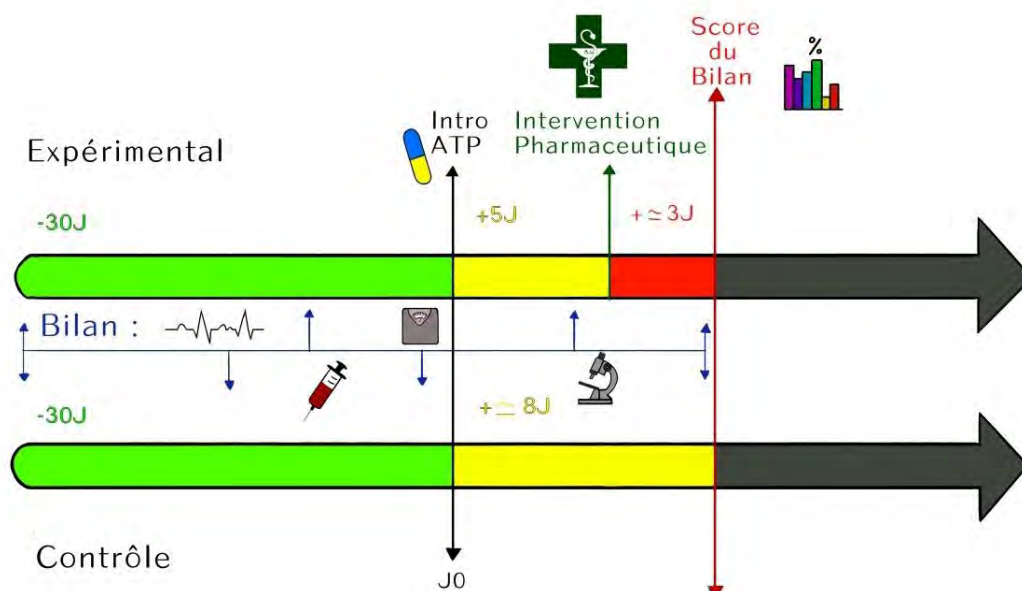


Figure 13 Schéma du bilan M0

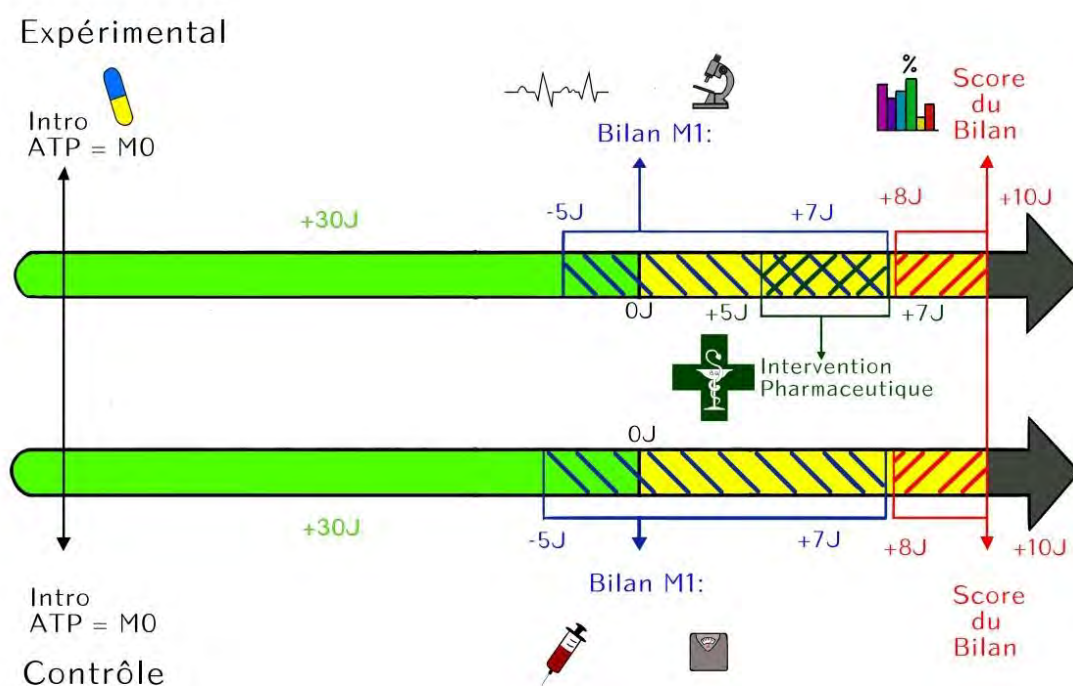


Figure 14 Schéma du bilan M1

2.3 Résultats

2.3.1 Population

2.3.1.1 Nombre de sujets

La population totale étudiée est de 122 patients : 64 patients dans le bras expérimental et 58 patients dans le bras contrôle.

2.3.1.2 Répartition des âges

	Expérimental (n=64)	Contrôle (n=58)	Total (n=122)
Age moyen	44,1 ans	46,3 ans	45,2 ans
% de + 65 ans	11%	14%	12,5%

- Aucun mineur n'est inclus dans l'étude.
- Il n'y a pas de différence significative entre les âges moyens des deux groupes ($p : 0,98$).
- Aucune différence significative n'est relevée dans la proportion de sujets de plus de 65 ans entre les deux groupes ($p : 0,34$).

2.3.1.3 Répartition des sexes

	Expérimental (n=64)	Contrôle (n=58)
Homme	56,3%	72,4%
Femme	43,7%	27,6%

La différence de répartition n'est pas significative entre les deux populations ($p=0,063$). Nous pouvons noter néanmoins une tendance pour une population plus masculine dans le groupe contrôle.

2.3.1.4 Pathologies psychiatriques et antécédents somatiques

➤ Pathologies psychiatriques de la population

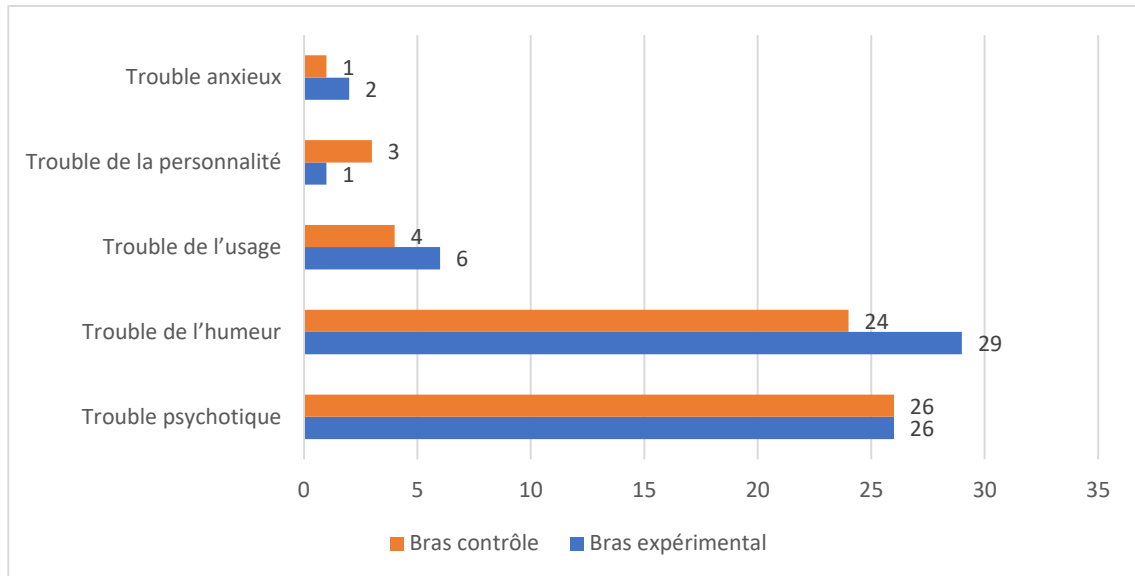


Figure 15 Répartition des pathologies psychiatriques de la population

La répartition est équilibrée entre les troubles psychotiques et les troubles de l'humeur. Les autres pathologies sont peu représentées. Elles sont regroupées par la suite sous la forme « Autres Pathologies Psychiatriques » pour faciliter l'analyse statistique.

Il est intéressant de noter que :

- Les troubles psychotiques regroupent la schizophrénie, les manifestations psychotiques liées à la démence, les troubles schizo-affectifs et les psychoses hallucinatoires chroniques.
- Les troubles de l'humeur rassemblent la maladie bipolaire et les dépressions unipolaires.
- C'est la pathologie psychiatrique principale qui est retenue, en dehors d'autres comorbidités.

La comparaison des répartitions des 3 modalités entre les cohortes ne montrent aucune différence significative, les résultats sont homogènes ($p=0,88$).

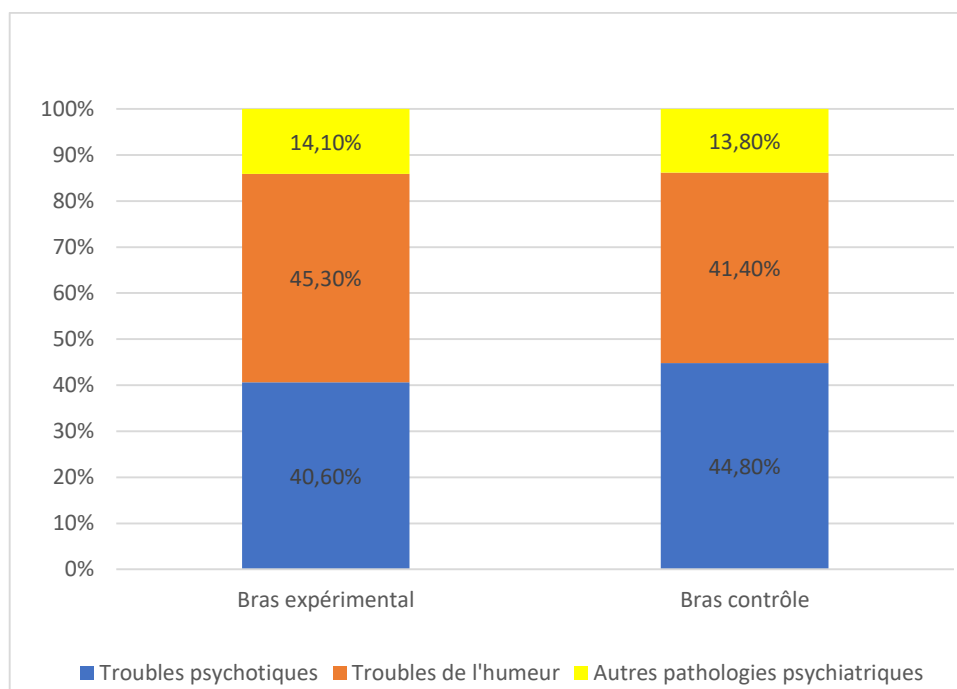


Figure 16 Comparaison de la répartition des pathologies psychiatriques entre les populations

➤ Antécédents somatiques

Nous étudions ici la présence de pathologies somatiques, marqueurs potentiels d'un syndrome métabolique comme un diabète, une dyslipidémie ou une HTA.

	Diabètes	Dyslipidémies	HTA
Expérimental (n=64)	2	2	5
Contrôle (n=58)	2	2	6
Total :	4 (3,3%)	4 (3,3%)	11 (9%)

Aucune différence n'est relevée entre les deux populations.

2.3.1.5 Données médicamenteuses

➤ Antipsychotiques

- Répartition sur les 2 cohortes rassemblées (n=122)

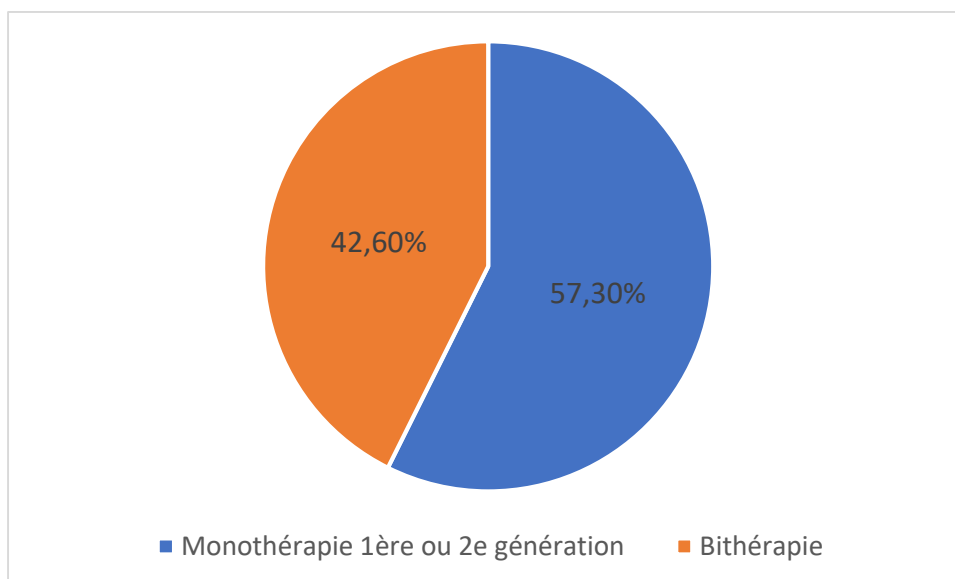


Figure 17 Répartition de l'utilisation des ATP en mono ou bithérapie sur les deux cohortes réunies

La majorité des patients est traitée lors d'un premier épisode par une monothérapie d'ATP.

	Total (n=122)	Proportion (%)
Monothérapie 1 ^{ère} génération	24	19,7%
Monothérapie 2 ^e génération	46	37,7%
Bithérapie 1 ^{ère} + 2 ^e générations	50	41%
Bithérapie 1 ^{ère} génération	1	< 1 %
Bithérapie 2 ^e génération	1	< 1%

La majorité des instaurations est réalisée par un ATP de deuxième génération seul ou associé.

- Répartition par cohorte

	Expérimental (n=64)	Contrôle (n=58)
Monothérapie 1^{ère} génération	26,6%	12,1%
Monothérapie 2^e génération	35,9%	39,6%
Bithérapie 1^{ère} + 2^e générations	37,5%	44,8%
Bithérapie 1^{ère} + 1^{ère} générations	0%	1,7%
Bithérapie 2^e + 2^e générations	0%	1,7%
Monothérapie 1^{ère} ou 2^e génération	62,5%	51,7%
Bithérapie	37,5%	48,3%

Aucune différence significative n'est détectée entre les deux cohortes sur la répartition en mono- ou bithérapie ($p=0,23$), ni sur la totalité des répartitions ($p=0,15$).

Nous pouvons aussi comparer les cohortes selon la répartition des thérapies à fort ou faible risque de prise de poids. Une thérapie à fort risque comprend une mono- ou bithérapie avec de l'olanzapine ou la clozapine sans aripiprazole. A contrario, une thérapie à faible risque comprend une monothérapie par aripiprazole, amisulpride, halopéridol ou une bithérapie comprenant l'aripiprazole associé à une autre molécule.

	Faible risque	Fort risque
Expérimental (n=64)	25%	17%
Contrôle (n=58)	19%	21%

Il n'existe aucune différence significative dans la répartition des profils des ATP ($p=0,41$).

➤ Changement de thérapie

	Switch
Expérimental (n=64)	7 (11%)
Contrôle (n=58)	8 (13,8%)

Au cours du premier mois de traitement, il y a en moyenne 12,3% des patients (n=122) qui ont bénéficié d'un changement de molécule. Aucun type de molécule de second recours ne peut être défini ici, l'effectif est faible et les choix sont trop disparates pour distinguer une tendance.

➤ Co-prescription de thymorégulateur(s) et antidépresseur(s)

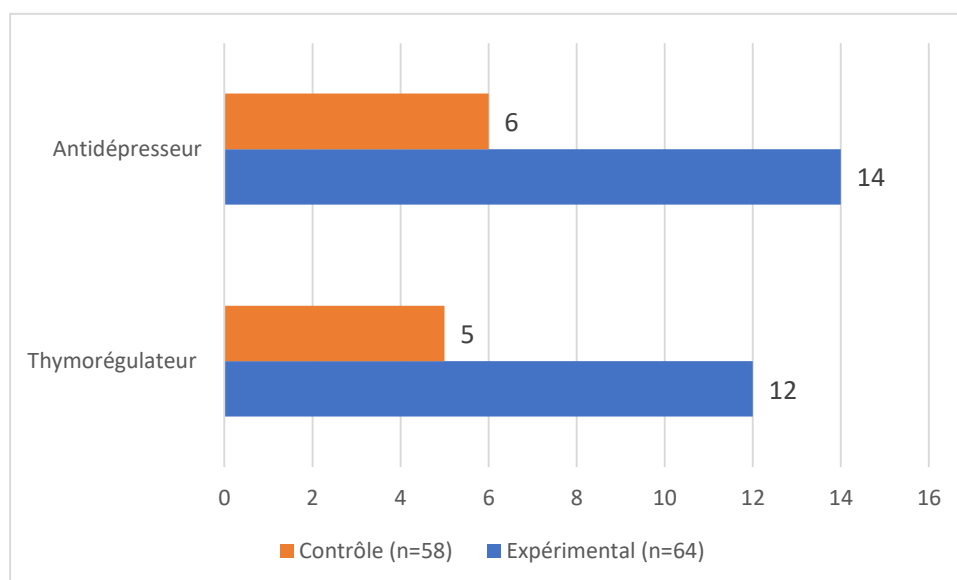


Figure 18 Répartition des co-prescriptions de thymorégulateur(s) et antidépresseur(s) par cohorte

Aucune différence significative n'est décrite entre les deux populations lors de la réalisation du test statistique : $p=0,10$ pour les thymorégulateurs et $p=0,08$ pour les antidépresseurs. Cependant une tendance vers une plus grande utilisation des antidépresseurs et des thymorégulateurs dans la population expérimentale est mise en évidence.

2.3.2 Présentation de l'état clinique et biologique des patients des deux populations

L'analyse des données cliniques et biologiques ci-dessous nécessite leurs mesures lors du séjour. Pour cette raison, l'échantillon étudié varie pour chaque paramètre en fonction de la disponibilité de la mesure.

2.3.2.1 Quels sont les IMC de la population étudiée ?

Plus d'un tiers de la population étudiée, soit 35%, est en surpoids ou obèse.

Pour rappel, le surpoids est défini par un IMC mesuré supérieur à 25 kg/m² et l'obésité par un IMC supérieur à 30 kg/m².

	IMC moyen	% de surpoids	% d'obésité
Expérimental (n=50)	23,6294	30,00%	8,00%
Contrôle (n=41)	22,5178049	24,39%	7,32%
Total (n=91)	23,1	27,47%	7,69%

2.3.2.2 Quelle est la proportion d'obésité abdominale ?

	Périmètre abdominal moyen (cm)	% d'obésité abdominale
Expérimental homme (n=14)	92,6	50%
Expérimental femme (n=14)	89,9	79%
Contrôle homme (n=20)	87,1	30%
Contrôle femme (n=7)	82,6	57%
Total homme (n=34)	89,4	38%
Total femme (n=21)	87,5	71%

Les valeurs choisies pour évaluer l'obésité abdominale sont les normes élaborées par l'IDF en 2005. Pour rappel, des valeurs de tour de taille supérieures à 94 cm pour les hommes et 80 cm pour les femmes sont considérées comme anormalement élevées.

Une proportion importante d'obésité abdominale est décrite dans chaque catégorie de la population. Une proportion plus élevée est mise en évidence chez les femmes malgré le faible échantillon ($p=0,02$).

En moyenne tous sexes confondus, 51% des patients de la cohorte sont atteints d'obésité abdominale.

2.3.2.3 Quelle est la proportion de patients hypertendus lors de l'instauration ?

Hypertension	
Expérimental (n=63)	8%
Contrôle (n=50)	10%
Total	8,9%

Les patients sont considérés comme ayant une tension anormalement élevée quand elle est supérieure à 140/90 mmHg. Ces résultats ne correspondent pas à un diagnostic d'hypertension artérielle mais simplement à une indication sur la tension artérielle du patient pendant son séjour lors de l'instauration de l'ATP.

2.3.2.4 Quelles sont les valeurs des glycémies lors de l'instauration ?

	Glycémies moyennes (g/L)	Gly < 1g/L	1g/L < Gly < 1,26 g/L	Gly > 1,26 g/L
Expérimental (n=49)	0,91	87,8%	6,1%	6,1%
Contrôle (n=20)	0,87	95%	5%	0%

Il est important de rappeler concernant les glycémies à jeun :

- Une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L à deux reprises définit un diabète.
- Une glycémie à jeun comprise entre 1 g/L et 1,26 g/L traduit un état prédiabétique.

Il existe une différence significative du nombre de mesures de glycémie réalisées entre les deux cohortes ($p < 0,003$), en revanche les moyennes sont assez similaires.

La majorité des patients n'est pas atteinte par un diabète à l'instauration d'un ATP. Cependant, un nombre non négligeable de patients, 6% pour être précis, est concerné par un état prédiabétique (4 patients sur une cohorte de 69 sujets)

2.3.2.5 Existe-t-il des anomalies du bilan lipidique à l'instauration ?

	Hypercholestérolémie	Hypertriglycéridémie	Dyslipidémie Mixte	Toutes anomalies confondues
Expérimental (n=37)	7 (18,9%)	0	2 (5,4%)	9 (24,3%)
Contrôle (n=28)	8 (28,6%)	0	4 (14,3%)	12 (42,9%)
Total (n=65)	15 (23,1%)	0	6 (9,2%)	21 (32,3%)

Il existe une importante proportion d'anomalies lipidiques au sein de chaque population. Néanmoins, les patients semblent ne pas être atteints d'hypertriglycéridémie.

Les effectifs étant faibles, l'analyse d'une différence de répartition ne peut être réalisée que sur la présence ou non d'une anomalie lipidique. Les résultats de tests statistiques ne montrent pas de différence de répartition ($p = 0,11$). En moyenne, un tiers des patients pour lesquels est instauré un ATP est déjà atteint d'une anomalie lipidique.

2.3.2.6 Quel est le nombre de patients atteints par un syndrome métabolique lors du bilan initial ?

L'évaluation de la prévalence des SM est réalisée grâce aux normes établies par l'IDF en 2005. Le taux de prévalence est déterminé à partir des dossiers considérés comme complets pour les données suivantes :

- Périmètre abdominal,
- Tension artérielle,
- EAL,
- Glycémie à jeun.

	Bilan complet	Prévalence SM
Expérimental (n=64)	18	5 (27,8%)
Contrôle (n=58)	6	2 (33,3%)
Total (n=122)	24	7 (29,2%)

Les échantillons étant faibles, en raison de beaucoup de bilans incomplets, ils ne permettent pas de tirer des conclusions solides de ces résultats.

2.3.2.7 Quelle est l'évolution du poids pendant le 1^{er} mois après l'instauration de l'ATP ?

	Poids moyen M0 (kg)	Poids moyen M1 (kg)	≠ Différence (kg)
Expérimental (n=23)	66,6	68,6	1,96 (p=0,049)
Contrôle (n=34)	65,9	67,5	1,53 (p=0,02)
Total (n=57)	66,2	67,9	1,71 (p=0,001)

Les patients de chaque cohorte ont en moyenne pris 1,7 kg lors du premier mois de traitement.

2.3.2.8 Quelle est la prise de poids en fonction de la molécule instaurée ?

Plusieurs études ont démontré l'absence de prise de poids lors d'un traitement par aripiprazole ou amisulpride. Les échantillons de patients traités par ces deux molécules sont faibles, néanmoins des résultats significatifs sont retrouvés.

	≠ Variation de poids (kg)
Aripiprazole ou Amisulpride (n=11)	-1,3 kg
Autres antipsychotiques (n=46)	+2,3 kg

La prise d'aripiprazole ou d'amisulpride n'est pas associée à une prise de poids contrairement aux autres molécules. (p=0,003). Il est important de rappeler qu'ici encore les échantillons sont faibles.

2.3.3 Surveillance clinico-biologique

La répartition des bilans réalisés pour les deux populations lors du M0 et du M1 est décrite dans le tableau suivant.

Bilan M0 :	Bilan M1 :
• 64 bilans sont inclus en expérimental • 58 bilans sont inclus en contrôle	• 28 bilans sont inclus en expérimental • 43 bilans sont inclus en contrôle

2.3.3.1 Bilans M0

a) Proportion de bilans M0 complets

Pour rappel, selon les recommandations de l'ANSM, le bilan initial doit contenir six paramètres. A cela s'ajoute l'ECG, recommandé par un nombre important de sociétés savantes dont l'ENCEPHALE (86). Nous avons décidé d'étudier ce bilan M0 en fonction de ces sept éléments.

Proportion de bilans M0 complets (%)	
Bras expérimental avant IP (n=64)	9 soit 14,1%
Bras expérimental après IP (n=64)	14 soit 21,9%
Bras contrôle (n=58)	3 soit 5,2%

La proportion de bilans M0 complets est faible quelle que soit la cohorte. Environ un patient sur cinq possède un bilan complet après IP.

Quand les répartitions sont comparées entre elles, il n'y a aucune différence significative entre la cohorte contrôle et celle expérimentale avant IP ($p=0,13$). Ces résultats confortent l'homogénéité entre les deux populations. Néanmoins, quand les résultats expérimentaux avant et après IP sont confrontés, l'écart n'est pas significatif mais une tendance certaine se dégage ($p=0,07$).

b) Suivi par paramètre

➤ Poids

	Effectif	Proportion
Bras expérimental avant IP (n=64)	53	82,3%
Bras expérimental après IP (n=64)	57	89,1% (p=0,13)
Bras contrôle (n=58)	49	84,5%

La mesure du poids est souvent réalisée lors de l'instauration. En moyenne, plus de 80% des patients sont pesés à l'instauration. Les IP ont permis de compléter 4 bilans supplémentaires pour arriver à un total de 57 pesées. Les résultats ne sont cependant pas significatifs.

➤ IMC

	Effectif	Proportion
Bras expérimental avant IP (n=64)	44	68,7%
Bras expérimental après IP (n=64)	51	79,7% (p=0,02)
Bras contrôle (n=58)	41	70,7%

Le calcul de l'IMC est réalisé dans près de deux tiers des cas à l'instauration d'un ATP. L'émission des IP permet d'augmenter le suivi pour tendre vers 80% avec un résultat significatif (p=0,02). La différence entre les résultats sur le poids et l'IMC provient de l'absence de taille dans le dossier patient. L'IP porte alors sur la nécessité d'obtenir cette valeur.

➤ **Périmètre abdominal**

	Effectif	Proportion
Bras expérimental avant IP (n=64)	24	37,5%
Bras expérimental après IP (n=64)	29	45,3% (p=0,07)
Bras contrôle (n=58)	27	46,5%

La mesure du périmètre abdominal est réalisée pour moins de la moitié des patients inclus. L'impact de l'IP pour cette seule valeur n'est pas significatif.

➤ **Tension artérielle**

	Effectif	Proportion
Bras expérimental avant IP (n=64)	62	96,9%
Bras expérimental après IP (n=64)	63	98,4%
Bras contrôle (n=58)	50	86,2%

Les résultats mettent en évidence un suivi élevé de la TA sur le bilan initial. L'impact de l'IP n'est donc pas mesurable sur cette donnée car la marge de progression est trop faible.

➤ ECG

	Effectif	Proportion
Bras expérimental avant IP (n=64)	44	68,7%
Bras expérimental après IP (n=64)	48	75% (p=0,13)
Bras contrôle (n=58)	42	72,4%

La réalisation de l'ECG, nécessaire à l'introduction d'un ATP, a lieu dans près de deux tiers des cas. Une tendance à l'augmentation des mesures semble perceptible grâce aux IP sans montrer de résultats significatifs,

➤ Glycémie à jeun

	Effectif	Proportion
Bras expérimental avant IP (n=64)	44	68,7%
Bras expérimental après IP (n=64)	50	78,1% (p=0,04)
Bras contrôle (n=58)	20	34,5%

Une différence très franche existe ici entre les glycémies à jeun mesurées dans la population expérimentale versus le groupe contrôle. Dans le bras expérimental, la réalisation d'un test statistique permet de montrer une différence significative grâce aux IP avec 6 bilans ajoutés aux résultats initiaux.

➤ EAL

	Effectif	Proportion
Bras expérimental avant IP (n=64)	35	54,7%
Bras expérimental après IP (n=64)	40	62,5% (p=0,07)
Bras contrôle (n=58)	28	48,3%

L'analyse de ces données montre la prescription d'un bilan lipidique complet dans environ 1 cas sur deux lors de l'instauration d'un ATP. Le recours à l'IP permet d'augmenter de 7% la réalisation des bilans. Cependant, ces résultats ne sont pas significatifs (p=0,07).

c) Score M0

Pour analyser l'impact des IP sur le suivi clinico-biologique, la prescription du bilan peut être standardisée sous forme d'un score sur 100%. Le bilan est composé de sept éléments, chaque élément vaut environ 14,3%. Un bilan complet correspond à un score de 100%. Ce score permet de donner une valeur identique à chaque élément du bilan.

	Score moyen (%)	Différence après IP
Bras expérimental avant IP (n=64)	67,8%	7,1% (p=0,001)
Bras expérimental après IP (n=64)	75%	
Bras contrôle (n=58)	63,3%	

Après analyse statistique sur les données du bras expérimental, une différence significative est retrouvée entre le score avant IP versus celui après IP (p=0,001). Ce résultat est en faveur de l'amélioration du score grâce aux IP.

Ces résultats sont confirmés lors de la comparaison des deux cohortes : contrôle versus expérimentale avant IP. Aucune différence n'est détectée entre les scores des deux cohortes qui semblent bien homogènes ($p=0,39$).

2.3.3.2 Bilans M1

Pour rappel, selon les recommandations de l'ANSM, le bilan à M1 doit contenir seulement la mesure du poids et de l'IMC. A cela s'ajoute le périmètre abdominal, recommandé par un nombre important de sociétés savantes dont l'ENCEPHALE (86). Nous avons décidé d'étudier ce bilan M1 en fonction de ces trois éléments. Néanmoins, nous présenterons les résultats avec et sans cette donnée.

a) Proportion de bilans M1 complets

	Proportion de bilans M1 complets (%) (ENCEPHALE)	Proportion de bilan M1 complet (%) (ANSM)
Bras expérimental avant IP (n=28)	1 soit 3,6%	19 soit 67,8%
Bras expérimental après IP (n=28)	1 soit 3,6%	21 soit 75%
Bras contrôle (n=43)	2 soit 4,6%	28 soit 65,1%

En se référant aux recommandations de l'ENCEPHALE, peu de bilans sont complets. En revanche, quand la mesure du périmètre abdominal est exclue du bilan M1, un nombre bien plus important de bilans s'avère intégralement réalisé. Aucune différence significative n'a pu être démontrée grâce à la présence des IP dans le bras expérimental ($p=0,76$)

b) Suivi par paramètre

➤ Poids

	Effectif	Proportion
Bras expérimental avant IP (n=28)	21	75%
Bras expérimental après IP (n=28)	23	82,1% (p=0,74)
Bras contrôle (n=43)	36	83,7%

➤ IMC

	Effectif	Proportion
Bras expérimental avant IP (n=28)	19	67,8%
Bras expérimental après IP (n=28)	21	75% (p=0,8)
Bras contrôle (n=43)	28	65,1%

La mesure du poids et le calcul de l'IMC sont réalisés fréquemment après le premier mois de traitement. Toutefois, une légère baisse du suivi est observée entre les valeurs du bilan M0 et celles du M1. Aucun impact des IP n'est mis en évidence pour ces valeurs.

➤ **Périmètre abdominal**

	Effectif	Proportion
Bras expérimental avant IP (n=28)	2	7,1%
Bras expérimental après IP (n=28)	2	7,1%
Bras contrôle (n=43)	2	4,6%

La mesure du périmètre abdominal, déjà peu effectuée lors de l'instauration, est quasi-absente au bilan M1, avec moins de 10% des patients évalués.

c) Score M1

Dans la même configuration que pour le bilan M0, un score sur 100% peut être utilisé pour déterminer le taux de réalisation du bilan clinique à M1. Le bilan M1 est composé de :

- 2 items selon les recommandations de l'ANSM,
- ou 3 items ayant tous pour valeur 33% avec les préconisations de l'ENCEPHALE.

	Score moyen ENCEPHALE (%)	Score moyen ANSM (%)	Différence après IP
Bras expérimental avant IP (n=28)	48,8%	71,4%	ANSM 4,7% (p=0,16) ENCEPHALE 7,1% (p=0,16)
Bras expérimental après IP (n=28)	53,6%	78,5%	
Bras contrôle (n=43)	51,2%	75,6%	

La faible réalisation des mesures du périmètre abdominal réduit fortement le score du bilan M1, à environ 50%. L'émission des IP ne permet pas d'améliorer le score, les résultats ne sont pas significatifs et très proches du niveau de la cohorte contrôle.

Si les recommandations de l'ANSM sont appliquées, c'est-à-dire sans la mesure du périmètre abdominal dans le bilan M1, les scores sont bien plus importants. Les bilans sont alors complétés aux trois quarts environ du suivi optimal. De la même manière, aucun impact des IP ne peut être démontré ici.

2.3.3.3 Bilans M0 et M1

Pour visualiser un état des lieux de la réalisation des bilans de l'admission au premier mois de traitement, nous avons simplement effectué une moyenne des deux scores.

	Score M0+M1 moyen ENCEPHALE (%)	Score M0+M1 moyen ANSM (%)	Différence après IP
Bras expérimental avant IP (n=28)	57,8%	69,1%	ANSM 7,9% (p=0,008) ENCEPHALE 6,7% (p=0,004)
Bras expérimental après IP (n=28)	64,5%	77,0%	
Bras contrôle (n=43)	56,9%	69,2%	

Sur la globalité du suivi clinico-biologique, l'analyse des bilans montre un taux de réalisation d'environ 57%. L'impact des IP est significatif sur la totalité du suivi.

En s'affranchissant de la mesure du périmètre abdominal lors du bilan M1 (recommandations de l'ANSM), les résultats montrent un score moyen d'environ 70%. Une donnée sur trois en moyenne n'est pas recueillie lors de la réalisation d'un des deux bilans. L'impact des IP est toujours significatif avec une augmentation du suivi de près de 8%.

Pour compléter cet état des lieux, nous nous sommes interrogés sur le nombre de patients qui ont bénéficié de l'ensemble des bilans sur les deux périodes. Cela concerne donc des patients

pour lesquels l'intégralité des paramètres pour chaque bilan est relevée. Seulement un patient dans le bras expérimental est monitoré conformément aux recommandations. Dans le bras contrôle, aucun patient n'a eu l'intégralité du suivi.

2.3.4 Synthèse de l'état clinique et biologique des patients

Résultats

Age moyen (n=122)	45,2 ans
Choix de traitement ? (n=122)	Monothérapie dans 57% des cas
Pathologie ? (n=122)	85% de troubles psychotiques ou troubles de l'humeur
IMC (n=91)	35% en surpoids ou obèse
Obésité abdominale (n=55)	51% avec une obésité abdominale
Prise de poids ? (n=57)	+1,7 kg en moyenne lors du 1 ^{er} mois
Syndrome métabolique ? (n=24)	Sur 24 bilans complets, 29% avec un SM (IDF)

2.3.5 Synthèse de l'impact des interventions pharmaceutiques

Données

Monitoring à plus de 80% (M0/M1)	Poids et tension artérielle
Monitoring entre 50 à 80% (M0/M1)	IMC, ECG, glycémie et EAL
Monitoring à moins de 50% (M0/M1)	Périmètre abdominal
Score de suivi bilan M0 avant IP	67,8%
Score de suivi bilan M0 après IP	75% (p=0,001)
Score de suivi bilan M1 avant IP	71,4%
Score de suivi bilan M1 après IP	78,5% (p=0,16)
Différence de bilans complets M0 après IP	7,7% (p=0,07)

La synthèse des résultats montre que les patients sont monitorés en moyenne pour plus de deux tiers des valeurs attendues par les autorités. La réalisation du périmètre abdominal est peu fréquente en pratique (moins de 50%).

L'analyse statistique des résultats, valeur par valeur, permet de démontrer un impact des IP sur le suivi de la glycémie à jeun et de l'IMC à M0. Lors de l'association de tous les paramètres du bilan, les conclusions montrent une différence significative sur l'amélioration du suivi clinico-biologique grâce à l'émission d'IP.

Le pharmacien clinicien permet d'augmenter le monitoring lors du bilan M0 de manière significative. Cependant, ces résultats n'ont pas été observés lors du bilan M1.

2.4 Discussion

Cette étude permet de dresser, dans un premier temps, un portrait de l'état clinico-biologique des patients pour lesquels un ATP est instauré au sein du CHC. Dans un deuxième temps, elle évalue le suivi clinico-biologique des patients et la capacité de l'équipe pharmaceutique à améliorer les pratiques de monitoring.

Nous allons analyser l'ensemble des résultats présentés précédemment en regard de la littérature. Nous identifierons ensuite les limites et les atouts des choix méthodologiques de l'étude. Enfin, un plan d'action et les perspectives proposés pour prévenir précocement l'apparition d'un syndrome métabolique iatrogène seront détaillés.

2.4.1 Analyse des résultats

2.4.1.1 Descriptif de la population étudiée

➤ Pathologies psychiatriques traitées

La répartition est logiquement équilibrée entre les troubles psychotiques et les troubles de l'humeur. En effet, ce sont les principales indications de l'AMM de la plupart des ATP identifiés dans l'étude. Cela explique que plus de 85% des indications sont conformes à l'AMM. La troisième indication mise en évidence est le trouble de l'usage ; effectivement, certains ATP de première génération comme la cyamémazine ou la loxapine sont utilisés à visée sédatrice et anxiolytique dans l'anxiété liée au sevrage alcoolique et parfois à tort dans le *craving* à l'alcool.

La répartition des pathologies psychiatriques est similaire entre le bras expérimental et la cohorte contrôle, ce qui confirme l'homogénéité entre les deux populations.

➤ Antécédents somatiques

Nous avons recueilli à partir des dossiers médicaux la présence ou non de diabète, de dyslipidémies ou d'HTA à l'instauration de l'ATP. Les résultats montrent une proportion peu importante de ces pathologies dans notre population avec une moyenne d'âge d'environ 45 ans par rapport aux taux rencontrés dans la population générale. Par exemple, pour l'HTA c'est environ un tiers de la population française qui est touché (133) alors qu'un patient sur dix est concerné dans notre étude.

Cette différence pourrait s'expliquer par deux raisons. Premièrement, la source des données peut ne pas être exhaustive. Les antécédents sont relevés à partir des dossiers médicaux, une traçabilité partielle des informations sous-évalue probablement la réelle fréquence de ces pathologies. La deuxième raison provient du profil des patients. Il est établi que les patients atteints de pathologies mentales sont plus exposés aux retards de prise en charge en soins somatiques (134). Le faible taux décrit dans notre population pourrait être dû à un manque de diagnostic avant l'instauration de l'ATP.

En ce qui concerne la répartition entre les cohortes, les données ne présentent pas de différence significative, cela confirme ici aussi l'homogénéité entre les deux populations.

➤ Choix dans la thérapeutique ATP

De manière conforme aux recommandations, le recours à une monothérapie est majoritaire dans notre étude. Que ce soit pour une schizophrénie ou une maladie bipolaire, l'usage en première intention d'un seul ATP est recommandé. Néanmoins, le recours à une bithérapie est très fréquent dans notre étude. Le cadre de notre étude, un centre spécialisé en psychiatrie, implique probablement une sélection des patients plus difficiles à stabiliser pour lesquels une hospitalisation est nécessaire. La bithérapie pourrait aussi s'expliquer par une stratégie thérapeutique lors d'un premier épisode. Celle-ci consiste en l'instauration d'un ATP de deuxième génération dit de « traitement de fond » et la prescription simultanée d'un ATP généralement de première génération agissant plus rapidement par une action sédatrice et anxiolytique. Cette combinaison permet de soulager les patients le temps que le traitement de fond soit stabilisé. Les résultats confirment cette stratégie car la bithérapie associant une

molécule de première génération à un ATP de seconde génération est l'association la plus largement répandue. Il aurait été pertinent d'évaluer la durée d'utilisation de l'ATP de première génération durant l'hospitalisation et sa présence ou non sur la prescription de sortie. Malheureusement, ces informations n'ont pas été recueillies et nous ne pouvons présenter des résultats sur cette problématique. Néanmoins, il est fort probable que cette bithérapie soit transitoire.

En cas de monothérapie, les molécules de seconde génération sont majoritairement prescrites en première intention en conformité avec les préconisations des autorités de santé comme l'HAS. (85) Les répartitions sont très similaires entre les deux cohortes, cela démontre encore ici l'homogénéité entre les deux populations.

De plus, nous avons étudié le profil des thérapeutiques pour les qualifier à fort ou faible risque métabolique. Les répartitions sont équilibrées entre les deux cohortes avec, pour chacune d'entre elles, environ une prescription sur cinq de molécule à haut risque métabolique. Pour les médicaments à faible risque, les taux sont similaires. La comparaison de ces résultats à la littérature semble montrer des résultats équivalents. En effet, Gury *et al* (13) décrit dans son étude au sein de centres psychiatriques, l'utilisation d'olanzapine sur environ une ordonnance sur cinq. Pour les molécules à faible risque métabolique, les données sont moins exploitables car l'étude est réalisée très peu de temps après la sortie de l'aripiprazole en France (2004). Néanmoins, l'amisulpride représente environ une prescription sur dix. Ces données sont assez proches de nos résultats en termes de répartition.

➤ Co-prescription de thymorégulateurs ou d'antidépresseurs

La co-prescription de thymorégulateur(s), décrite dans notre population, est attendue du fait d'une des principales indications mises en évidence, à savoir la maladie bipolaire. En effet, certains ATP de seconde génération sont une alternative aux régulateurs de l'humeur, ils peuvent également être associés.

Pour les antidépresseurs, la plupart des indications relevées justifient d'une possible association avec les ATP. La majorité des prescriptions concerne des ATP de première génération, souvent utilisés dans la cadre d'une anxiolyse liée à la dépression. Ces ATP ne seront utilisés que pour une durée limitée.

Aucune différence significative n'est décrite entre les deux cohortes après la réalisation de tests statistiques. Néanmoins, une tendance à une co-prescription plus importante dans le

bras expérimental est relevée. Le mode de sélection différent entre les deux cohortes pourrait expliquer cet écart. Le bras contrôle inclut des patients n'ayant pas eu de séjour antérieur au CHC. Cela augmente probablement la proportion de patients sans antécédent psychiatrique dans le bras contrôle et réduit donc la fréquence de prescription d'un traitement préalable.

2.4.1.2 *Etat clinico-biologique des patients*

a) Prévalence du surpoids et de l'obésité abdominale

Les dérèglements métaboliques s'expriment de multiples manières chez les patients atteints de pathologies mentales. La prise de poids est un des éléments, pouvant être monitoré très facilement. Lors de notre étude, le poids des patients est évalué par l'intermédiaire de l'IMC. En effet, la seule mesure du poids est restrictive. L'IMC permet ainsi de différencier les patients suivant leur poids mais aussi leur taille. En fonction de sa valeur est associé un certain niveau de risques, notamment de survenue de maladies cardiovasculaires. (135)

Dans notre cohorte, les résultats rapportent un IMC moyen à 23,1 avec 27,5% de patients en surpoids et 7,7% de patients obèses. En effet, plus d'un patient inclus sur trois présente un surpoids ou une obésité. Il est intéressant de comparer ces résultats avec ceux tout d'abord de la population française générale. Pour cela, nous utilisons les données de la cohorte CONSTANCES (17) comprenant plus de 28000 personnes, âgées de 30 à 69 ans, vivant sur une partie du territoire français. Les résultats de nos patients se rapprochent de la proportion de patients obèses issue des données de la Gironde. Il y a environ 10 à 12 % de patients obèses dans ce département. Ces pourcentages sont moins élevés que dans la population française où plus de 15% des personnes sont obèses. Les disparités locales sont donc importantes. De plus, la prévalence du surpoids sur tout le territoire est de 41% pour les hommes et 25% pour les femmes, soit une moyenne de 33%. Ces rapports sont plus élevés que dans notre cohorte ; néanmoins, ce sont des données sur tout le territoire et donc probablement au-dessus des résultats locaux qui pourraient se rapprocher des nôtres.

Il est intéressant de comparer nos données à celles d'une population semblable, c'est-à-dire des patients atteints de pathologies mentales bénéficiant d'une instauration d'ATP. Nous allons nous appuyer sur plusieurs études citées dans la première partie de ce document pour analyser nos résultats.

Dans l'étude de Vandenberghe *et al* (66), incluant plus de 350 patients ayant récemment débuté un traitement par ATP, environ 38% des patients sont obèses ou en surpoids. Le taux est légèrement supérieur à celui de notre cohorte (35,2%).

Zipursky *et al* (136) évalue sur plus de 260 patients naïfs d'ATP l'impact de l'olanzapine et de l'halopéridol. Il décrit en début d'étude 8,9% de patients obèses, ce résultat est semblable à celui retrouvé dans notre cohorte. La prévalence du surpoids est inférieure avec seulement 21% des patients contre 27,5% dans notre étude.

Une autre étude décrite par Perez *et al* (64) et menée sur 144 patients espagnols indique une obésité de 4,3% à l'instauration du traitement, inférieure au taux observé dans notre établissement. Néanmoins, la moyenne d'âge de 27 ans explique très probablement cette différence.

Concernant l'obésité abdominale, définie par un périmètre abdominal supérieur à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme, les résultats doivent être analysés avec prudence. En effet, l'échantillon de patients, pour lesquels le périmètre abdominal est mesuré, est assez faible (55 patients). Dans la population étudiée, 51% des patients présentent une obésité abdominale avec une majorité de femmes (71% versus 38%). L'analyse par département n'étant a priori pas disponible pour ces données, nous utiliserons les données nationales. La proportion française d'obésité abdominale est de 41,6% pour les hommes et 48,5% pour les femmes. En comparant les pourcentages tous sexes confondus, les résultats sont là aussi assez proches. Néanmoins, comme pour la proportion de personnes obèses, nous pouvons supposer que les taux en Gironde sont probablement plus faibles, laissant penser à une prévalence importante d'obésité abdominale dans notre cohorte.

Au regard de la littérature, les résultats obtenus dans notre cohorte semblent cohérents. Les patients bénéficiant d'une instauration d'ATP ne sont pas très différents de la population générale en termes d'IMC et d'obésité abdominale. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les patients n'ont pas encore été exposés aux ATP car souvent au début de leur pathologie psychiatrique.

b) Mesure de la prise de poids sous ATP

Le suivi des patients sur deux bilans espacés d'un mois a permis de détecter la présence d'une prise de poids. Pour les 57 patients bénéficiant de deux mesures à un mois d'intervalle, le gain de poids moyen est de 1,7 kg. Deux molécules seulement n'ont pas montré d'impact sur la prise de poids, il s'agit de l'aripiprazole et l'amisulpride. La littérature confirme ces résultats, la plupart des autres ATP sont responsables d'un gain de poids. L'étude de Pilinger *et al* (75) va dans ce sens en étudiant l'impact de 18 ATP sur près de 26000 patients. La durée moyenne de traitement dans cette analyse est de 6 semaines, soit une durée très proche des 4 semaines de notre étude. La plupart des molécules sont à l'origine d'une prise de poids. Les résultats significatifs vont de 1,28 kg pour la rispéridone à 3 kg pour la clozapine et l'olanzapine en 6 semaines de traitement. L'aripiprazole, l'amisulpride ou bien l'halopéridol ne sont pas responsables d'une augmentation du poids.

Une deuxième méta-analyse expose des résultats très proches. Bak *et al* (84) retrouve des prises de poids en 6 semaines de 3,42 kg pour l'olanzapine, 1,9 kg pour la quétiapine et de 2,68 kg pour la rispéridone. En regroupant les données par génération d'ATP, une augmentation pondérale de 1,38 kg pour la première génération et de 2,40 kg pour la deuxième génération d'ATP est mise en évidence en 6 semaines. Ici encore, l'aripiprazole et l'amisulpride n'ont pas montré d'impact sur le poids des patients.

Nos résultats semblent comparables à ceux de la littérature malgré un effectif moins important. Nous pouvons en conclure que la prise de poids relevée au cours de notre étude est en partie liée à l'instauration de l'ATP. Cependant, d'autres facteurs sont aussi à prendre en compte et n'ont pas été étudiés comme l'association à d'autres médicaments pourvoyeurs de gain pondéral ou bien le cadre de l'hospitalisation.

c) Prévalence des anomalies glycémiques

Nous avons pu obtenir la glycémie à jeun à M0 pour 69 patients ; pour un des patients, la mesure de la glycémie a été confirmée par un médecin mais le recueil de la donnée a été impossible. La majorité ne présente pas de d'anomalies glycémiques. Cependant, pour 10% d'entre eux (7 cas), une glycémie à jeun supérieure à 1g/L est mesurée. Ces résultats signent très probablement une intolérance au glucose ou pré-diabète, un état pouvant aboutir à un

diabète. Au sein de la littérature, l'impact de la schizophrénie sur la régulation de la glycémie, en dehors des traitements, est démontré. C'est probablement la méta-analyse de Pilinger *et al* (137) publiée en 2017 dans le JAMA Psychiatry qui permet d'établir cette affirmation. Toutefois, il est impossible, à l'aide de cette publication, d'extraire des données sur la proportion de patients avec des glycémies supérieures à 1g/L comparativement à un groupe contrôle. Les études intégrées à cette méta-analyse sont très hétérogènes et ne permettent pas non plus de comparer nos résultats. Le seul point de comparaison possible est la cohorte CONSTANCES qui, pour rappel, est une étude française sur plus de 28000 personnes. Un pré-diabète est mis en évidence pour environ 7,4% des patients et un diabète méconnu pour 1,9% des patients (17). Associés, ces résultats sont très similaires à ceux notre étude. Il aurait été néanmoins intéressant de pouvoir comparer nos constats avec ceux d'une population de même profil.

Il est important de noter que la glycémie est le seul paramètre montrant une différence significative de réalisation entre les deux bras, expérimental et contrôle (68,7% versus 34,5%). Plusieurs causes peuvent être évoquées comme une amélioration importante des pratiques entre les deux périodes étudiées, ou des habitudes de suivi différentes en lien avec des praticiens distincts. De plus, l'échantillon initial étant faible (58 patients dans le groupe contrôle), un cluster de « suivi insuffisant » peut très facilement biaiser les résultats et donner l'impression d'une importante différence de pratique.

d) Prévalence des anomalies lipidiques

De nombreux auteurs comme Mitchell *et al* (56) ont décrit l'impact des ATP sur la dérégulation du métabolisme lipidique. Néanmoins, la schizophrénie n'entraîne pas à elle seule de perturbation lipidique comme pour la glycémie. La méta-analyse de Pilinger *et al* confirme ces éléments et décrit en réalité des plus faibles dosages de cholestérol total et de LDL pour les patients présentant un premier épisode psychotique versus le groupe contrôle (138). Ces données prouvent le caractère secondaire des hypercholestérolémies chez les patients traités par ATP. Les résultats s'inversent quand les taux de triglycérides des patients lors de leur premier épisode psychotique sont comparés à ceux d'un groupe contrôle. Les triglycérides, fortement influencés par la glycémie, sont plus élevés chez les patients schizophrènes. Ces éléments n'ont malheureusement pas été retrouvés dans notre population. En effet, aucun cas

d'hypertriglycémie isolée n'est décrit, mais 23% des patients présentent une hypercholestérolémie et 9,2% une dyslipidémie mixte. Même si aucun test statistique ne peut être effectué pour comparer les données, nos résultats sont peu différents des constats dans la population générale. En effet, environ 30% des français souffrent d'une hypercholestérolémie et 5% d'une dyslipidémie mixte. (139)

e) Prévalence du SM avant l'instauration d'un ATP

La réalisation d'un comparatif de notre population à la littérature est très peu informative. En effet, l'intégralité des études menées en France concernant la prévalence du SM est basée sur la définition de la NCEP-ATP III. Cette définition plus stricte du SM nécessite la présence d'au moins 3 critères avec des seuils plus élevés pour la glycémie et le périmètre abdominal. Notre étude met en évidence un suivi clinico-biologique incomplet diminuant fortement la possibilité de diagnostiquer un SM par manque de données. Pour illustrer cela, nous pouvons comparer l'utilisation des deux définitions du SM : IDF et NCEP-ATP III. Selon la définition de l'IDF, sur les 122 patients, 24 bilans sont suffisamment complets pour évaluer la présence d'un SM. Un SM est identifié pour 7 patients soit une prévalence de 29,2%. Ce chiffre est peu interprétable du fait du nombre important de bilans incomplets. Suivant la définition de la NCEP-ATP III, 23 dossiers de patients permettent de diagnostiquer la présence ou non d'un SM. Un seul patient présente un SM. L'importante variabilité des résultats en raison du faible échantillon nous invite à la prudence et ne permet pas de confronter nos résultats à la littérature. Il est cependant intéressant de noter que certains patients présentent un SM, avant même l'instauration d'un ATP. Cela renforce la nécessité d'un suivi clinico-biologique adapté pour prévenir l'aggravation de ce SM. Cette information permet aussi au prescripteur d'orienter son choix thérapeutique si possible vers une molécule à faible risque métabolique.

2.4.1.3 Suivi clinico-biologique des patients

L'analyse globale des résultats de notre étude met en évidence que certains éléments du bilan sont plus fréquemment mesurés que d'autres. Le trio de tête comporte le poids/IMC, la tension artérielle ainsi que l'ECG. Ces données sont recueillies de manière presque systématique car recommandées même en dehors de la prévention du syndrome métabolique.

Le poids et la taille font partie du bilan clinique d'admission. Les mesures sont faciles à mettre en œuvre si une balance et une toise sont à disposition. Ces données sont essentielles pour évaluer les posologies de certains médicaments et aussi apprécier les répercussions métaboliques de la prise en charge. Les taux ne sont pourtant pas de 100%. Nous pouvons nous interroger sur les raisons de cet écart : oubli de traçabilité de l'information sur la pancarte informatisée ou état clinique ne permettant pas la mesure (patient en phase aiguë d'agitation, alité, etc). Une des autres causes est la perception de la mesure du poids par certains patients. Nous détaillerons ce sujet lorsque nous aborderons la mesure du périmètre abdominal.

La mesure de tension artérielle fait également partie du bilan d'admission. De plus, les ATP sont régulièrement pourvoyeurs d'hypotension orthostatique. Les équipes soignantes sont sensibles à la mesure de cette constante, ce qui explique le suivi élevé de la tension à M0. La tension artérielle est d'ailleurs intégrée au bilan défini comme obligatoire selon le Code de la Santé Publique (140) pour les patients sous contrainte. Cette situation peut être fréquente pour les patients hospitalisés pour décompensation psychotique ou virage maniaque.

Concernant les ECG, le taux de suivi à près de 70% n'est pas surprenant en psychiatrie. Il est même étonnant qu'il ne se rapproche pas de 100%. En effet, la plupart des ATP, surtout ceux de première génération, peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT. Ils sont de plus régulièrement associés entre eux majorant le risque torsadogène. Dans la prise en charge de la décompensation psychotique ou du trouble bipolaire, le clinicien a souvent recours à la cyamémazine ou à l'halopéridol connus pour allonger le QT (141). Cette situation est souvent associée à l'introduction d'un ATP au long cours pour contrôler la maladie. Cela justifie la réalisation de l'ECG, en dehors même des recommandations de suivi clinico-biologique de prévention du SM. C'est également pour cette raison que nous avons trouvé pertinent d'évaluer en psychiatrie la conformité du suivi pas seulement selon les préconisations de l'ANSM mais aussi suivant celles des sociétés savantes qui incluent l'ECG. Il est d'ailleurs rappelé, même si nous ne l'avons pas déterminé au cours de notre travail, que ces dernières conseillent un contrôle de l'ECG à M1 en fonction des facteurs primaires de risque cardiovasculaire (86). Ces

éléments peuvent expliquer l'importante prévalence de réalisation de cet examen. Le fait que le taux ne soit pas de 100% pourrait s'expliquer non pas par une absence de réalisation de l'examen mais par un défaut de traçabilité de l'acte dans le dossier médical. Pour rappel, le recueil de cette donnée s'est fait à partir des informations des dossiers médicaux.

La glycémie à jeun et l'EAL sont suivis dans un peu plus d'un cas sur deux mais la proportion de bilans glycémiques est supérieure à celle de l'EAL. Cet écart est aussi constamment observé dans la littérature (93). Plusieurs raisons peuvent expliquer cette différence. Tout d'abord, un trouble de la glycémie est très souvent plus grave qu'une dyslipidémie à court terme. C'est d'ailleurs une des raisons pour laquelle une glycémie capillaire est obligatoire lors d'une hospitalisation sous contrainte (140). La réalisation d'un bilan biologique d'admission standard inclut très souvent une glycémie à jeun avec la NFS et l'ionogramme alors que l'EAL n'est pas toujours intégrée. Une des dernières explications possibles est l'interprétation des résultats. En effet, il est plus aisé d'interpréter et de traiter une glycémie trop élevée qu'une anomalie isolée sur un bilan lipidique. Toutes ces situations poussent probablement le clinicien à prescrire plus facilement une glycémie qu'un bilan lipidique dans la cadre de la psychiatrie.

Le paramètre le moins bien surveillé est le périmètre abdominal que ce soit à M0 ou à M1. Selon les recommandations des sociétés savantes, le fait qu'il soit peu mesuré à M1 ampute nettement le score de suivi à ce stade. Sa mesure est absente dans plus d'un cas sur deux alors que cet élément est essentiel au diagnostic d'un SM, d'après la définition de l'IDF. Ce résultat est cependant commun à ceux d'autres études (97). Nous pouvons émettre plusieurs hypothèses pour expliquer ce constat. La première est l'état clinique du patient. En effet, lors d'un épisode de décompensation psychotique ou de virage maniaque, l'agitation associée ou non à un délire de persécution peut rendre compliquée la mesure du périmètre abdominal. (142)

Le deuxième motif est la perception du patient vis-à-vis de l'acte. Au même titre que la pesée, la mesure du périmètre abdominal peut être vécue par les patients comme intrusive et laissant présager un effet indésirable qu'ils redoutent. Effectivement, la prise de poids sous ATP est une des causes d'arrêt de traitement d'après les témoignages des patients rencontrés lors des ateliers d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) mais aussi dans la littérature (128). Donc avant l'instauration de l'ATP, mesurer le périmètre abdominal peut impacter l'observance future. Il est donc important d'accompagner le patient par des explications claires lors de la prise de poids et de la mesure du périmètre abdominal.

La troisième hypothèse est la formation à la prise correcte de la mesure. En effet, pour que la valeur mesurée ait un sens, il faut être capable de la réaliser de manière reproductible. Les difficultés rencontrées par l'équipe soignante pourraient diminuer son application. Le regard du personnel soignant sur les mesures anthropométriques peut aussi être une des raisons de sa faible exécution. Elles peuvent être perçues en partie comme peu importantes et les conséquences en cas de valeur anormale peuvent être sous-évaluées. Le rappel aux équipes soignantes des répercussions de l'obésité abdominale sur la santé cardio-vasculaire pourrait faire partie des actions à mener pour donner à nouveau du sens à cette mesure.

Pour comparer nos données de suivi clinico-biologique avec la littérature, il semble plus intéressant d'exploiter l'intégralité de l'effectif avant IP. Nous avons donc calculé une moyenne pondérée des résultats de la cohorte expérimentale avant IP et de la cohorte contrôle. L'effectif est environ multiplié par deux, cela permet de renforcer nos résultats et donc l'analyse.

Plusieurs études sont pertinentes à confronter au travail réalisé au CHC. La méta-analyse de Mitchell *et al* (93) permet d'établir un état des lieux du suivi au niveau mondial et majoritairement en secteur hospitalier. Le suivi clinico-biologique au CHC présente des taux plus élevés que ceux issus de la méta-analyse. En effet, les données de notre population versus celles de la méta-analyse sont de 83,6% des cas contre 75,9% pour le poids, 91,8% contre 75,2% pour la tension artérielle, 52,5 contre 56,1% pour la glycémie à jeun et 51,6% contre 28,9% pour le bilan lipidique. Le reste des éléments comme le périmètre abdominal, l'ECG ou bien l'IMC ne sont pas disponibles dans cette étude. Malgré une moyenne de suivi à 65,7% soit deux tiers des 100% attendus, la prescription de bilans au CHC peut être qualifiée d'élevée par rapport à la littérature pour ces valeurs.

Peu d'études à grande échelle ou de méta-analyses sont disponibles pour évaluer les autres données comme la présence ou non d'un ECG ou du périmètre abdominal. Néanmoins des études de taille intermédiaire comme celle de Deuschle *et al* (143) dans un hôpital psychiatrique allemand permettent de donner une idée des pratiques. L'auteur retrouve un suivi du périmètre abdominal pour seulement 23% des patients en 2013. Ici encore, la pratique au sein du CHC est plus conforme aux recommandations, même si moins de la moitié des patients (42,3%) sont évalués lors du bilan initial. Pour les ECG, aucune méta-analyse des pratiques n'est retrouvée dans la littérature à notre connaissance. Cependant, plusieurs études avec des cohortes importantes mettent en évidence la réalisation d'un ECG pour 40 à 50% des patients traités par ATP. (144) (145) Ces résultats sont en deçà des 70% d'ECG réalisés à l'instauration de l'ATP au CHC.

L'état des lieux met en évidence un suivi clinico-biologique partiel à M0 mais aussi à M1. Environ un patient sur dix bénéficie d'un bilan complet à M0, ce taux chute à M1 si la mesure du périmètre abdominal est intégrée. La proportion à M1 augmente sensiblement si la mesure du périmètre abdominal n'est pas prise en compte ; ceci confirme qu'une sensibilisation des équipes est nécessaire. Ce constat de suivi indique que la pratique au CHC n'est pas totalement conforme aux recommandations. Il est intéressant de souligner qu'un seul patient bénéficie de l'ensemble du suivi à M0 et M1 dans le groupe expérimental. Aucun patient n'a eu l'intégralité du suivi dans le bras contrôle. Ces conclusions sont comparables aux données de la littérature (97). Les résultats des scores M0 et M1 qui prennent en compte le suivi par paramètre sont meilleurs mais permettent encore une nette marge de progression dans l'amélioration des pratiques. Ces constats laissent supposer que la création d'un bilan d'instauration d'ATP standardisé dans le Dossier Patient Informatisé (DPI) de type « check-list » permettrait de perfectionner à la fois les scores mais aussi le nombre de bilans complets.

2.4.1.4 *Amélioration du suivi clinico-biologique par l'émission d'interventions pharmaceutiques*

L'objectif principal de l'étude est la mesure de l'impact des IP sur le taux du suivi clinico-biologique. D'après les résultats obtenus, la mise en place de « pop-ups » d'alertes dirigés permet d'améliorer significativement le score moyen du suivi clinico-biologique. Ces résultats sont à nuancer cependant, de manière isolée, seulement deux éléments du bilan, la glycémie et l'IMC à M0, montrent une amélioration après IP. En revanche, l'association de toutes les données semble permettre une puissance statistique suffisante pour mettre en évidence une différence.

Les résultats indiquent que les IP ont un impact sur le score moyen à M0 donc sur le suivi clinico-biologique du bilan initial. Toutefois, elles ne modifient pas significativement le nombre de bilans complets à M0 et M1 ainsi que le score moyen à M1. En effet, les IP n'ont pas d'impact sur l'amélioration de la mesure du périmètre abdominal, constante la moins suivie sur les bilans. Cette conclusion peut s'expliquer par le fait que les IP sur ce point ne sont pas forcément adressées au bon interlocuteur. Ce sont souvent les IDE (Infirmiers Diplômés d'Etat) qui prennent les constantes comme le poids, la taille et donc aussi le périmètre abdominal. Les IP via la messagerie instantanée ne sont consultables que par les médecins. Un ajout du

paramètre dans la pancarte informatisée comme le poids, la taille et l'IMC pourrait optimiser le suivi.

Confronter nos résultats à la littérature est complexe puisque les axes d'améliorations des pratiques sont très divers et non standardisés. Nous avons vu précédemment qu'il existait de multiples moyens de perfectionner les pratiques comme l'utilisation de programmes de formation, la création de protocoles, l'utilisation de l'outil informatique ou bien le simple rappel des recommandations nationales. Dans la majorité des cas, agir permet d'optimiser le suivi et les pratiques des cliniciens.

L'étude la plus semblable à celle du CHC est celle de DelMonte *et al* (106). Dans celle-ci, l'utilisation d'un système d'alerte assez similaire a permis d'augmenter de 12,9 à 47,8% le nombre de patients bénéficiant d'une glycémie à jeun et d'un EAL à l'introduction d'un ATP. Ces résultats montrent une amélioration bien plus importante que dans notre étude. Cependant, notre score de suivi est initialement bien plus élevé ce qui limite l'impact des IP.

En tenant compte que de multiples interventions, qu'elles soient simples ou multifactorielles, puissent rendre meilleur le suivi, nous pouvons nous poser la question de l'existence ou non d'une « seule et unique méthode ». L'utilisation ici de l'informatique permet une amélioration des pratiques, mais elle montre aussi ses limites. En effet, pour que l'IP soit lue, il faut que le prescripteur consulte la prescription sinon le « pop-up » d'alerte n'apparaît pas. Nous avons constaté que certaines IP n'avaient pas été lues par le médecin. De plus, Bedouch *et al*, en 2005 constate que la transmission orale de l'IP induit une meilleure acceptation. Il est fort probable qu'un échange direct entre le pharmacien et le prescripteur aurait amélioré les résultats (146).

2.4.2 Limites et forces dans les choix de l'étude

2.4.2.1 Les forces

Notre étude permet d'établir un état des lieux des pratiques dans un grand centre spécialisé français. La population, quand elle est prise dans sa globalité, comprend plus de 120 patients sur 14 services différents, situés dans plusieurs zones d'un département. L'étude rend donc possible la revue des pratiques d'un nombre conséquent de cliniciens et cela, à deux moments bien distincts, en 2018 et en 2020. Ces éléments permettent d'obtenir des données

assez fiables sur l'état actuel des habitudes et donc de pouvoir les améliorer si nécessaire. La fiabilité des données est aussi renforcée par la non-communication de cette étude auprès des équipes de soins. La prescription des bilans n'a donc pas pu être influencée par d'autres informations que les alertes sous forme de « pop-up ». Usuellement, les études sont présentées aux chefs de pôle et à la communauté médicale mais dans ce cadre, le choix a été fait de retarder la communication pour ne pas biaiser les données du bras expérimental.

Une deuxième force de l'étude est son schéma. En effet, les IP ont été standardisées sur des périodes précises pour permettre une comparaison et une reproductibilité des résultats. De plus, la comparaison est réalisée avec une cohorte historique en témoin, c'est-à-dire les pratiques de 2018. Notre choix s'est porté sur 2018, puisque les données de 2019 n'étaient pas disponibles par requête au moment du recueil, comme l'année n'était pas terminée. Le niveau de suivi d'une période antérieure donne un point de repère et diminue l'effet du hasard sur l'amélioration des pratiques. Si les scores des bilans de 2020 après IP avaient été similaires à ceux de 2018, l'impact des IP sur le suivi pourrait probablement être remis en cause. Les populations de 2018 et 2020 sont homogènes. Les scores de suivi de 2018 et de 2020 sans IP ne sont pas significativement différents, cela confirme l'impact des IP dans l'amélioration des pratiques sur l'année 2020.

Le suivi des patients sur une période d'un mois est aussi une des forces de l'étude. En effet, les deux premiers bilans sont analysés, pour permettre d'évaluer le suivi hospitalier dans sa plus grande partie. La durée moyenne d'hospitalisation en psychiatrie oscillant entre 1 et 2 mois (147), ces deux bilans représentent la majorité des bilans réalisés à l'hôpital.

Une dernière force de l'étude est son analyse du suivi clinico-biologique selon deux modèles de recommandations. En effet, nous n'avons pas limité l'analyse aux seules recommandations de l'ANSM. Deux données importantes sont absentes du suivi préconisé par les autorités françaises : l'ECG au bilan initial et le périmètre abdominal après un mois de traitement. Intégrer ces données au recueil met en évidence un suivi insuffisant du périmètre abdominal, valeur pourtant primordiale pour définir un syndrome métabolique. En revanche, nous avons pu vérifier qu'au CHC, la réalisation de l'ECG est courante, ce qui est cohérent compte tenu de la prescription de nombreux médicaments torsadogènes (ATP, hydroxyzine, escitalopram, etc...).

2.4.2.2 Limites

De nombreux biais et limites sont néanmoins à prendre en compte lors de l'analyse des résultats. Une des forces de l'étude, qui est son schéma, peut aussi devenir une de ses faiblesses. Les études expérimentales avant/après avec un groupe témoin nécessitent une comparabilité en tous points à la population initiale. Même si une grande partie des données socio-démographiques comme le sexe, l'âge ou la pathologie ne diffèrent pas entre les deux groupes, d'autres informations non recueillies peuvent varier et compromettre la comparaison. L'impossibilité d'établir une comparabilité totale nous invite à interpréter les résultats avec prudence.

La méthode d'intervention peut aussi être critiquée. Même si la littérature décrit une efficacité de cette méthode, le fonctionnement des « pop-ups » peut varier entre les logiciels. Comme déjà souligné, notre message s'affiche lors de l'ouverture de l'ordonnance par le médecin. Il est possible que le médecin n'ait pas besoin de consulter l'ordonnance du patient pendant plusieurs jours et ne puisse voir notre message. De plus, le clinicien a la possibilité de nous informer de la lecture du message, ce qui désactive son affichage. Dans la plupart des cas, cette réponse ne nous a pas été retournée et il nous a été impossible de vérifier si le clinicien a lu ou pas notre message. La modification du suivi laisse supposer que le message a été lu sans désactivation de l'affichage mais sans interroger directement le prescripteur, il nous est difficile de savoir si c'est le cas. Il est aussi possible qu'un clinicien ait coché la case désactivant notre message mais n'ait pas prescrit le bilan, les autres cliniciens prenant en charge le patient n'ont pas pu voir facilement notre IP. L'emploi de la messagerie instantanée est assez simple, cependant, elle expose à de nombreuses situations qui rendent son efficacité aléatoire. L'utilisation de rappels proposant automatiquement la prescription des données manquantes du suivi serait bien plus adaptée.

Concernant les IP, des périodes précises d'émission et d'acceptation ont été définies. Sans ce travail de standardisation a minima de leur formulation et des périodes d'analyse, leur interprétation aurait été complexe. Pour établir ces périodes, nous avons examiné la littérature. Cotes *et al* (97) présente les résultats de nombreuses études sur la proportion du suivi. Pour la plupart des données exposées, la fenêtre de recueil est très large. Une majorité d'études reprend le principe de laisser aux prescripteurs 30 jours avant et après l'instauration pour prescrire le bilan initial. Dans sa thèse, M. Le Pierres (4) a déterminé une période standard de 90 jours avant à 15 jours après la prescription de l'ATP pour récupérer les données biologiques du bilan initial

M0. Quant à DelMonte *et al* (106), la fenêtre est bien plus courte. Il laisse aux prescripteurs 24 heures après la prescription et l'émission de son IP pour prescrire le bilan biologique. A partir de ces éléments, il a fallu créer une période d'analyse suffisamment longue pour permettre aux cliniciens de consulter l'IP et de prescrire le bilan mais aussi assez courte pour augmenter les chances que la prescription soit due à notre IP et non au hasard.

Concernant le M1, peu ou pas de recommandations ont été retrouvées dans la littérature. Le choix a donc été fait en fonction des problématiques organisationnelles (un seul pharmacien pour réaliser en même temps les IP du M0 et du M1) ainsi que des sorties à venir des patients. Les périodes de réalisation des IP ont été incluses à la fin de la période du bilan M1 (les deux derniers jours) pour faciliter le travail du pharmacien et prévenir la rédaction des IP hors du cadre. En raison de ces problématiques, les IP ont été émises à partir d'un mois et 5 jours, après l'introduction de l'ATP jusqu'à un mois et 7 jours. La période de réalisation du bilan étant légèrement plus courte, certaines IP ont pu être émises alors même que le médecin allait prescrire sans ce rappel. Cependant, comme les résultats n'ont pas été différents par rapport aux données du groupe contrôle et que les IP n'ont eu aucun impact sur le bilan M1, cette problématique est écartée pour ce travail. Il faut néanmoins reconnaître que le choix des périodes du M1 n'est pas idéal et qu'une réflexion différente devra être menée en cas de réalisation d'un travail similaire.

Un autre point d'intérêt est la répartition des patients suivant les services. Nous avons fait le choix dans le recrutement des patients du groupe témoin de conserver une répartition homogène pour les unités de soins. Ainsi, pour les deux cohortes, environ 30% des patients proviennent d'un seul service, responsable d'un grand nombre d'admissions au CHC. La multiplication des admissions augmente la probabilité d'instauration d'ATP chez un patient de cette unité, ce qui explique ce pourcentage. Les pratiques de suivi clinico-biologique représentent donc, dans une part importante, celle de cette unité, même si le suivi à M1 a pu être réalisé dans une autre unité de soins en raison des transferts.

Pour terminer, il est important de préciser que l'étude expérimentale s'est déroulée en partie pendant le début de l'épidémie de SARS-COV2, en mars 2020. Le CHC a dû, pour faire face à cette épidémie, déclencher son Plan Blanc. La conséquence principale de cette épidémie est la sortie prématurée d'un grand nombre de patients hospitalisés depuis une quinzaine de jours et inclus dans l'étude. La proportion de patients hospitalisés et séjournant moins d'un mois est de 32% en janvier alors que pour les patients du mois de février la proportion est de

45%. La population expérimentale lors du bilan M1 a donc un effectif plus faible que la population contrôle.

Le pharmacien, via les IP, permet d'améliorer le suivi clinico-biologique et donc d'intervenir sur la détection précoce de l'apparition ou de l'aggravation d'un SM iatrogène. Il reste toutefois une marge de progression nécessitant la mise en œuvre d'un plan d'action institutionnel. En effet, les patients atteints de pathologies psychiatriques ayant deux à trois fois plus de risques de mourir d'une maladie cardio-vasculaire, une prise en charge optimale avec un suivi approprié doit être une priorité.

2.4.3 Plan d'action

A partir des données obtenues par ce travail, plusieurs actions peuvent être mises en œuvre pour poursuivre l'amélioration de la qualité des soins.

Tout d'abord, une réflexion sur les démarches d'amélioration du suivi clinico-biologique doit être engagée.

Ainsi, l'analyse des résultats met en évidence la nécessité de sensibiliser les équipes soignantes sur l'importance des mesures anthropométriques, notamment le poids et l'IMC. Ce rappel pourra être fait lors de la prochaine réunion du réseau local des IDE correspondants de la pharmacie. Une attention particulière doit aussi être apportée à la mesure du périmètre ombilical, son importance et ses conséquences, puisque qu'il s'agit de la donnée la moins recueillie. Un outil de communication a été créé suite à l'étude (CF annexe 1) et est en cours de diffusion auprès des équipes.

En parallèle, il est nécessaire de rappeler aux équipes l'importance de la traçabilité de la réalisation des mesures et des actes (ECG par exemple) dans le dossier médical. Pour faciliter ce recueil, nous proposons une harmonisation de la pancarte avec l'intégration systématique du poids, de la taille, de l'IMC et du périmètre abdominal.

Ce travail est la première étape d'une EPP portant sur la prise en charge globale du SM induit par les ATP. Cet état des lieux montre clairement que le suivi clinico-biologique nécessaire à la prévention du SM est partiellement réalisé. L'un des axes d'amélioration de ce

travail consiste en la rédaction d'un outil d'aide à la prescription de ce suivi (CF annexe 2). Les modalités de suivi sont complétées par la conduite à tenir en cas de prise de poids. Cet outil s'adresse préférentiellement aux prescripteurs mais peut être aussi consulté par les IDE.

Les IP ont montré leur impact dans l'amélioration du suivi mais une progression est possible, notamment dans la méthode. Une des actions à mettre en œuvre est le renforcement de la vérification des données cliniques et biologiques lors de la validation d'une prescription d'ATP par l'équipe pharmaceutique. Celle-ci peut s'appuyer sur l'outil d'aide à la prescription créé suite à l'étude. Concernant la méthode, l'IP sera si possible directement saisie sur la ligne de prescription donc plus lisible et complétée si nécessaire par un échange direct avec le prescripteur.

Ces axes d'amélioration ciblant le suivi clinico-biologique peuvent être complétés par des actions sur la prise en charge thérapeutique.

L'étude décrit une prise de poids de la population en moyenne d'1,7 kg lors du premier mois. Une des actions proposées est l'intégration de certains patients avec une prise de poids de plus de 7% lors du premier mois de traitement au programme institutionnel d'ETP « Mangeons bien, vivons mieux ». Ce programme s'adresse actuellement aux patients personnes souffrant d'une pathologie psychiatrique, non hospitalisées à temps plein et ayant un IMC supérieur à 25.

L'état des lieux de la situation clinico-biologique des patients de l'étude indique que certains souffrent d'un SM avant même l'instauration de l'ATP. Dans le cadre de l'EPP portant sur la prise en charge globale du SM induit par les ATP, il serait alors pertinent de créer un protocole de prise en charge médicale des troubles métaboliques. Les équipes de médecins somaticiens, de psychiatres et de pharmaciens pourraient travailler ensemble pour harmoniser les pratiques locales.

La revue bibliographique détaille les ATP à haut risque et faible risque métabolique. Ces éléments vont pouvoir aider les pharmaciens dans leurs activités de pharmacie clinique et les guider dans leurs interventions et leurs conseils aux prescripteurs.

2.4.4 Perspectives

L'analyse des résultats et le plan d'actions ouvrent d'autres perspectives à notre travail.

La première est l'informatisation des recommandations de suivi clinico-biologique à la manière de DelMonte *et al* (106). En janvier 2021, le CHC sera doté d'un nouveau DPI (DX-CARE®). Les pharmaciens travaillent actuellement sur le paramétrage des protocoles médicamenteux. Le projet est qu'à la prescription d'un ATP, le médecin puisse renseigner qu'il s'agit d'une instauration. Le paramétrage doit permettre alors une planification des tâches en lien avec le protocole de suivi clinico-biologique, à savoir les paramètres à mesurer, les actes à réaliser et les bilans biologiques à effectuer. La prescription informatisée des bilans biologiques disponibles sur DX-CARE® va simplifier le suivi.

Une autre perspective est d'étendre ce travail aux patients suivis en ambulatoire, notamment avec l'évaluation des pratiques au sein des CMP pour le bilan à 3 mois puis les bilans annuels. En effet, plus d'un patient adulte sur deux est suivi au sein d'un CMP en France (147). Déployer l'outil d'aide à la prescription et le protocole informatisé aux CMP permettrait de couvrir un nombre très important de patients du département et d'avoir une vraie gestion du risque métabolique. Cette perspective est aussi intéressante pour renforcer le lien ville-hôpital et assurer la continuité du suivi. Elle peut effectivement être étendue au réseau des médecins libéraux et particulièrement aux médecins traitants, responsables en partie de ce suivi. Les informations sur le suivi en cours et les bilans à programmer pourraient être intégrées par les prescripteurs à la lettre de liaison ou par les pharmaciens à la fiche de liaison hôpital-ville des traitements médicamenteux, rédigée lors de la conciliation de sortie d'hospitalisation.

La dernière perspective est l'évaluation à distance de l'impact des actions mises en place dans le cadre de l'EPP suite à notre étude, à savoir notamment la sensibilisation des équipes, la diffusion des outils et le renforcement des IP.

2.5 Conclusion

Notre étude d'évaluation de l'impact des IP sur le suivi clinico-biologique à l'instauration d'un ATP nous a permis d'établir tout d'abord un état des lieux des pratiques. Le suivi au sein du CHC présente des résultats plus conformes aux recommandations, comparés à ceux de la littérature ; en effet, les bilans sont monitorés avec des taux plus élevés pour la plupart des paramètres.

Malgré cela, une majorité des patients n'est pas suivie de manière optimale : environ un patient sur dix bénéficie d'un bilan M0 complet lors de l'initiation d'un ATP. L'absence d'un constat initial du statut métabolique du patient l'exposera probablement à un retard de prise en charge de ses potentielles complications métaboliques à plus ou moins long terme. De plus, les données issues de notre étude mettent en évidence un état clinico-biologique initial des patients qui peut laisser présager l'apparition de complications. Un patient sur deux présente une obésité abdominale et 35% des patients sont en surpoids ou obèses. Certains patients présentent même un SM, avant l'instauration de l'ATP. Cela renforce la nécessité d'un suivi clinico-biologique adapté pour prévenir l'apparition ou l'aggravation d'un SM. La revue de la littérature et les résultats de l'étude ont également permis de dégager les molécules à faible et haut risque métabolique. Ces informations présentent un intérêt pour les choix thérapeutiques en fonction de l'état clinique et biologique du patient.

A la lumière des conclusions de l'étude, la mise en œuvre d'alertes pharmaceutiques a permis de tendre vers un meilleur suivi des recommandations. Le score global des données recueillies a été amélioré lors du bilan initial, mais ces résultats n'ont pas pu être reconduits lors du second bilan à 1 mois. Les IP ont eu un impact significatif sur le suivi de l'IMC et de la glycémie à jeun lors du bilan initial. Le pharmacien permet ainsi par l'optimisation du suivi clinico-biologique d'intervenir précocement sur la détection de l'apparition ou de l'aggravation d'un SM iatrogène. Malgré son intervention, un nombre encore important de patients a été partiellement monitoré. Des valeurs sont particulièrement touchées par un suivi insuffisant comme le périmètre abdominal ou l'EAL. Ceci suggère le besoin d'utiliser d'autres stratégies pour améliorer les pratiques comme la sensibilisation des équipes, la diffusion d'outils de communication ou d'aide à la prescription ou l'ajustement de la méthode d'émission des IP.

Ce travail est la première étape d'une EPP spécialement dédiée à la problématique des troubles métaboliques en psychiatrie, elle vise à développer une vraie politique de prise en

charge globale des patients exposés à ce risque. Des perspectives se dégagent comme l'informatisation des recommandations de suivi ou le déploiement de ce travail aux patients suivis en ambulatoire.

Table des illustrations :

Figure 1 Classification Delay et Deniker (7).....	16
Figure 2 Classification Bobon et al (8)	16
Figure 3 Classification Deniker et Ginestet (10)	17
Figure 4 Critères du syndrome métabolique selon les différentes définitions	30
Figure 5 Profil métabolique des ATP par Saravane et al	44
Figure 6 Fréquences des recommandations de suivi issues de l'ENCEPHALE 2009	47
Figure 7 Suivi clinico-biologique recommandé par l'ANSM (2010)	48
Figure 8 Recommandation de suivi clinico-biologique de la FFP (2015).....	48
Figure 9 Recommandation issue de la conférence du Mont Sinaï (2002)	49
Figure 10 Résultats du programme d'éducation de Ronsley et al	55
Figure 11 Illustration des périodes de bilans	70
Figure 12 Schéma illustrant la surveillance clinico-biologique à M0 et M1.....	76
Figure 13 Schéma du bilan M0.....	78
Figure 14 Schéma du bilan M1	78
Figure 15 Répartition des pathologies psychiatriques de la population.....	80
Figure 16 Comparaison de la répartition des pathologies psychiatriques entre les populations.....	81

ANNEXES :

Annexe 1 : Suivi clinico-biologique suite à l'instauration d'un antipsychotique : Prise en charge d'une prise de poids induite par ATP.....	132
Annexe 2 : Suivi clinico-biologique suite à l'instauration d'un antipsychotique : Importance et mesure du périmètre abdominal.....	137

BIBLIOGRAPHIE

1. DE Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. févr 2011;10(1):52-77.
2. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. sept 2000;177:212-7.
3. Newcomer JW. Metabolic syndrome and mental illness. *Am J Manag Care*. nov 2007;13(7 Suppl):S170-177.
4. LE PIERRES M. Surveillance biologiques du syndrome métaboliques après initiation d'un traitement par antipsychotique - Etude à partir de données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie. Nantes; 2018.
5. Green AI, Lieberman JA, Hamer RM, Glick ID, Gur RE, Kahn RS, et al. Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis: two-year data. *Schizophr Res*. sept 2006;86(1-3):234-43.
6. Lambert PA, Revol L. Classification of neuroleptics. *Compr Psychiatry*. 1 janv 1969;10(1):50-8.
7. J Delay, Deniker P. Méthodes Chimiothérapeutiques en Psychiatrie. Les Nouveaux Médicaments Psychotropes. Masson et Cie. 1961.
8. Bobon J, Pinchard A, Collard J, Bobon DP. Clinical classification of neuroleptics, with special reference to their antimanic, antiautistic, and ataraxic properties. *Compr Psychiatry*. mars 1972;13(2):123-31.
9. Petit M, Colonna L. Critères de choix d'un neuroleptique. *Entretiens de Bichat, Thérapeutique*. Expansion Scientifique Française. 1978;306-8.
10. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *Datatraitesps37-45976 [Internet]*. [cité 26 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/38797#N10A8E>
11. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate Neurocircuitry: Theoretical Underpinnings in Schizophrenia. *Front Pharmacol [Internet]*. 26 nov 2012 [cité 26 avr 2020];3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3505861/>
12. Chen C-Y, Lane H-Y, Lin C-H. Effects of Antipsychotics on Bone Mineral Density in Patients with Schizophrenia: Gender Differences. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. août 2016;14(3):238-49.
13. Gury C, Cousin F. Comparaison des antipsychotiques de seconde génération en termes de sécurité cardiovasculaire. *Inf Psychiatr*. 2002;926-31.
14. ANSM. Interactions médicamenteuses des neuroleptiques donnant des torsades de pointes : modification de libellé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2001 [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Interactions-medicamenteuses-des-neuroleptiques-donnant-des-torsades-de-pointes-modification-de-libelle>

15. HUG. Syndromes d'intoxication en gériatrie : Syndrome malin des neuroleptiques. CAPP-INFO. déc 2009;(55):1-5.
16. Lieberman JA, Sheitman B, Chakos M, Robinson D, Schooler N, Keith S. The development of treatment resistance in patients with schizophrenia: a clinical and pathophysiologic perspective. *J Clin Psychopharmacol.* avr 1998;18(2 Suppl 1):20S-4S.
17. The French are overweight – confirmed by the Constances cohort [Internet]. Newsroom | Inserm. 2016 [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/en/the-french-are-overweight-confirmed-by-the-constances-cohort/25515/>
18. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia.* juin 1991;34(6):416-22.
19. Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* mai 2000;1(1):47-56.
20. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* juill 1998;15(7):539-53.
21. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* mai 1999;16(5):442-3.
22. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 16 mai 2001;285(19):2486-97.
23. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* juin 2003;9(3):237-52.
24. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* juin 2004;33(2):351-75, table of contents.
25. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 16 janv 2002;287(3):356-9.
26. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care.* oct 2004;27(10):2444-9.
27. Adams RJ, Appleton S, Wilson DH, Taylor AW, Dal Grande E, Chittleborough C, et al. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. *Diabetes Care.* nov 2005;28(11):2777-9.
28. Camila S, Dallongeville J. Épidémiologie du syndrome métabolique en France. *Med Nutr.* 2003;89-94.
29. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Tyroler HA, Davis CE, Keil U, Schmidt MI, et al. Familial components of the multiple metabolic syndrome: the ARIC study. *Diabetologia.* août 1997;40(8):963-70.

30. Hong Y, Rice T, Gagnon J, Després JP, Nadeau A, Périusse L, et al. Familial clustering of insulin and abdominal visceral fat: the HERITAGE Family Study. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 1998;83(12):4239-45.
31. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 24 févr 2003;163(4):427-36.
32. Wamala SP, Lynch J, Horsten M, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomér K. Education and the metabolic syndrome in women. *Diabetes Care.* déc 1999;22(12):1999-2003.
33. Drewnowski A, Specter SE. Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. *Am J Clin Nutr.* janv 2004;79(1):6-16.
34. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJG, Fortmann SP, Haffner SM, et al. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* mars 2004;27(3):788-93.
35. Rebuffé-Scrive M, Walsh UA, McEwen B, Rodin J. Effect of chronic stress and exogenous glucocorticoids on regional fat distribution and metabolism. *Physiol Behav.* sept 1992;52(3):583-90.
36. Pouliot MC, Després JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes.* juill 1992;41(7):826-34.
37. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet Lond Engl.* 13 avr 1963;1(7285):785-9.
38. Manco M, Bertuzzi A, Salinari S, Scarfone A, Calvani M, Greco AV, et al. The ingestion of saturated fatty acid triacylglycerols acutely affects insulin secretion and insulin sensitivity in human subjects. *Br J Nutr.* déc 2004;92(6):895-903.
39. Masson E. Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2 [Internet]. EM-Consulte. [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/60332/article/physiopathologie-de-la-dyslipidemie-du-syndrome-me>
40. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest.* 1 sept 1997;100(5):1230-9.
41. Nieuwdorp M, Stoes ESG, Meijers JCM, Büller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol.* avr 2005;5(2):155-9.
42. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* avr 2001;24(4):683-9.
43. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 30 janv 2007;49(4):403-14.

44. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. nov 2004;27(11):2676-81.
45. Anderssen SA, Carroll S, Urdal P, Holme I. Combined diet and exercise intervention reverses the metabolic syndrome in middle-aged males: results from the Oslo Diet and Exercise Study. *Scand J Med Sci Sports*. déc 2007;17(6):687-95.
46. M R, S G, S L, I G, L C, G A, et al. Influence of a walking program on the metabolic risk profile of obese postmenopausal women. *Menopause N Y N*. 1 mai 2009;16(3):566-75.
47. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc*. mai 2009;41(5):998-1005.
48. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 7 févr 2002;346(6):393-403.
49. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens*. déc 2004;22(12):2253-61.
50. Robins SJ. Cardiovascular disease with diabetes or the metabolic syndrome: should statins or fibrates be first line lipid therapy? *Curr Opin Lipidol*. déc 2003;14(6):575-83.
51. 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 Off J World Psychiatr Assoc WPA*. oct 2015;14(3):339-47.
52. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 1 déc 2005;80(1):19-32.
53. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, Isohanni MK, Järvelin M-R, Laurén LH, et al. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry*. mai 2005;66(5):559-63.
54. Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R. Prevalence of metabolic syndrome according to the presence of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 30 déc 2014;11:51-7.
55. Godin O, Leboyer M, Gaman A, Aouizerate B, Berna F, Brunel L, et al. Metabolic syndrome, abdominal obesity and hyperuricemia in schizophrenia: Results from the FACE-SZ cohort. *Schizophr Res*. oct 2015;168(1-2):388-94.
56. 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.
57. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe

- mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. juin 2017;16(2):163-80.
58. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. oct 2007;64(10):1123-31.
 59. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord*. avr 2002;68(2-3):167-81.
 60. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*. sept 2001;58(9):844-50.
 61. Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, Williams SM, Romans SE. Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. juin 2001;62(6):486-91; quiz 492-3.
 62. Salvi V, Albert U, Chiarle A, Soreca I, Bogetto F, Maina G. Metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. août 2008;30(4):318-23.
 63. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IPM, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl*. 29 mars 2008;371(9618):1085-97.
 64. Perez-Iglesias R, Mata I, Pelayo-Teran JM, Amado JA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, et al. Glucose and lipid disturbances after 1 year of antipsychotic treatment in a drug-naïve population. *Schizophr Res*. févr 2009;107(2-3):115-21.
 65. Oriot P, Feys J-L, Mertens de Wilmars S, Misson A, Ayache L, Fagnart O, et al. Insulin sensitivity, adjusted beta-cell function and adiponectinaemia among lean drug-naïve schizophrenic patients treated with atypical antipsychotic drugs: a nine-month prospective study. *Diabetes Metab*. nov 2008;34(5):490-6.
 66. Vandenberghe F, Gholam-Rezaee M, Saigí-Morgui N, Delacrétaz A, Choong E, Solida-Tozzi A, et al. Importance of early weight changes to predict long-term weight gain during psychotropic drug treatment. *J Clin Psychiatry*. nov 2015;76(11):e1417-1423.
 67. Delacrétaz A, Vandenberghe F, Gholam-Rezaee M, Saigí Morgui N, Glatard A, Thonney J, et al. Early changes of blood lipid levels during psychotropic drug treatment as predictors of long-term lipid changes and of new onset dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. févr 2018;12(1):219-29.
 68. Cohen D, De Hert M. Endogenic and iatrogenic diabetes mellitus in drug-naïve schizophrenia: the role of olanzapine and its place in the psychopharmacological treatment algorithm. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. oct 2011;36(11):2368-9.
 69. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, Conget I, Parellada E, Justicia A, et al. Metabolic profile of antipsychotic-naïve individuals with non-affective psychosis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. mai 2009;194(5):434-8.
 70. Phutane VH, Tek C, Chwastiak L, Ratliff JC, Ozyuksel B, Woods SW, et al. Cardiovascular risk in a first-episode psychosis sample: a 'critical period' for prevention? *Schizophr Res*. avr 2011;127(1-3):257-61.

71. Marmouch H, Baba A, Khochtali I, Hamza N, Mahjoub S. P228 Tabac et Syndrome métabolique du diabétique de type 2. /data/revues/12623636/v36sS1/S1262363610703761/ [Internet]. 21 déc 2010 [cité 25 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/277155>
72. Amani R. Is dietary pattern of schizophrenia patients different from healthy subjects? *BMC Psychiatry*. 2 mai 2007;7(1):15.
73. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*. janv 2008;13(1):27-35.
74. Cuerda C, Velasco C, Merchán-Naranjo J, García-Peris P, Arango C. The effects of second-generation antipsychotics on food intake, resting energy expenditure and physical activity. *Eur J Clin Nutr*. févr 2014;68(2):146-52.
75. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis - *The Lancet Psychiatry* [Internet]. [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(19\)30416-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(19)30416-X/fulltext)
76. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. mars 2003;28(3):519-26.
77. Kim SF, Huang AS, Snowman AM, Teuscher C, Snyder SH. Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 27 févr 2007;104(9):3456-9.
78. Reynolds GP, Zhang Z-J, Zhang X-B. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet Lond Engl*. 15 juin 2002;359(9323):2086-7.
79. Ader M, Kim SP, Catalano KJ, Ionut V, Hucking K, Richey JM, et al. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease: a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes*. mars 2005;54(3):862-71.
80. Johnson DE, Yamazaki H, Ward KM, Schmidt AW, Lebel WS, Treadway JL, et al. Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol-enhanced insulin secretion from perfused rat islets: role of muscarinic antagonism in antipsychotic-induced diabetes and hyperglycemia. *Diabetes*. mai 2005;54(5):1552-8.
81. Wilson DR, D'Souza L, Sarkar N, Newton M, Hammond C. New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. *Schizophr Res*. 1 janv 2003;59(1):1-6.
82. Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM, Schneider BS. A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*. juin 2004;65(6):857-63.
83. De Hert M, Hanssens L, van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, Scheen A, et al. A Case Series: Evaluation of the Metabolic Safety of Aripiprazole. *Schizophr Bull*. mai 2007;33(3):823-30.
84. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(4):e94112.
85. ALD n°23 - Schizophrénies [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_565630/fr/ald-n23-schizophrenies

86. Saravane D, Feve B, Frances Y, Corruble E, Lancon C, Chanson P, et al. Élaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. *L'Encéphale*. 1 sept 2009;35(4):330-9.
87. Antipsychotiques : rappel des mesures de suivi cardio-métabolique - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antipsychotiques-rappel-des-mesures-de-suivi-cardio-metabolique-Point-d-Information>
88. Inovagora. Recommandation de bonne pratique en psychiatrie : Comment améliorer la prise en charge somatique des patients ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique - Pour en savoir plus - Actualités - Psycom [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.psycom.org/Actualites/Pour-en-savoir-plus/Recommandation-de-bonne-pratique-en-psychiatrie-Comment-ameliorer-la-prise-en-charge-somatique-des-patients-ayant-une-pathologie-psychiatrique-severe-et-chronique>
89. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Davis JM, Kane JM, et al. The Mount Sinai conference on the pharmacotherapy of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2002;28(1):5-16.
90. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. févr 2004;27(2):596-601.
91. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014 [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 [cité 4 mai 2020]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248060/>
92. De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, Mercken V, Peuskens J, Sweers K, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. août 2011;199(2):99-105.
93. Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D, Correll CU, De Hert M. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol Med*. janv 2012;42(1):125-47.
94. Morrato EH, Campagna EJ, Brewer SE, Dickinson LM, Thomas DSK, Miller BF, et al. Metabolic Testing for Adults in a State Medicaid Program Receiving Antipsychotics: Remaining Barriers to Achieving Population Health Prevention Goals. *JAMA Psychiatry*. 1 juill 2016;73(7):721-30.
95. Morrato EH, Druss B, Hartung DM, Valuck RJ, Allen R, Campagna E, et al. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*. janv 2010;67(1):17-24.
96. Morrato EH, Newcomer JW, Kamat S, Baser O, Harnett J, Cuffel B. Metabolic screening after the American Diabetes Association's consensus statement on antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Care*. juin 2009;32(6):1037-42.
97. Cotes RO, de Nesnera A, Kelly M, Orsini K, Xie H, McHugo G, et al. Antipsychotic Cardiometabolic Side Effect Monitoring in a State Community Mental Health System. *Community Ment Health J*. août 2015;51(6):685-94.

98. Lee J, Dalack GW, Casher MI, Eappen SA, Bostwick JR. Persistence of metabolic monitoring for psychiatry inpatients treated with second-generation antipsychotics utilizing a computer-based intervention. *J Clin Pharm Ther.* avr 2016;41(2):209-13.
99. Chee G-L, Wynaden D, Heslop K. Improving metabolic monitoring rate for young people aged 35 and younger taking antipsychotic medications to treat a psychosis: A literature review. *Arch Psychiatr Nurs.* 2017;31(6):624-33.
100. Moeller KE, Rigler SK, Mayorga A, Nazir N, Shireman TI. Quality of monitoring for metabolic effects associated with second generation antipsychotics in patients with schizophrenia on public insurance. *Schizophr Res.* mars 2011;126(1-3):117-23.
101. Ronsley R, Rayter M, Smith D, Davidson J, Panagiotopoulos C. Metabolic monitoring training program implementation in the community setting was associated with improved monitoring in second-generation antipsychotic-treated children. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* mai 2012;57(5):292-9.
102. Barnes TRE, Paton C, Hancock E, Cavanagh M-R, Taylor D, Lelliott P, et al. Screening for the metabolic syndrome in community psychiatric patients prescribed antipsychotics: a quality improvement programme. *Acta Psychiatr Scand.* juill 2008;118(1):26-33.
103. Crabb J, McAllister M, Blair A. Who should swing the stethoscope? An audit of baseline physical examination and blood monitoring on new patients accepted by an early intervention in psychosis team. *Early Interv Psychiatry.* nov 2009;3(4):312-6.
104. Peh ALH. Safety monitoring of patients on atypical antipsychotics. *Qual Saf Health Care.* déc 2008;17(6):469-72.
105. Physical health of people with severe mental illness: Don't just screen... intervene! | British Journal of Medical Practitioners [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.bjmp.org/content/physical-health-people-severe-mental-illness-don-t-just-screen-intervene>
106. DelMonte MT, Bostwick JR, Bess JD, Dalack GW. Evaluation of a computer-based intervention to enhance metabolic monitoring in psychiatry inpatients treated with second-generation antipsychotics. *J Clin Pharm Ther.* déc 2012;37(6):668-73.
107. DE Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, VAN Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* févr 2009;8(1):15-22.
108. Sugawara N, Sagae T, Yasui-Furukori N, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, et al. Effects of nutritional education on weight change and metabolic abnormalities among patients with schizophrenia in Japan: A randomized controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2018;97:77-83.
109. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 déc 2010;(12):CD006629.
110. Barak Y, Aizenberg D. Switching to aripiprazole as a strategy for weight reduction: a meta-analysis in patients suffering from schizophrenia. *J Obes.* 2011;2011.
111. Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD, Hamer RH, LaVange LM, Swartz MS, et al. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to

- aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry*. sept 2011;168(9):947-56.
112. Cooper SJ, Reynolds GP, With expert co-authors (in alphabetical order):, Barnes T, England E, Haddad PM, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2016;30(8):717-48.
 113. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié J-P, Landsberg W, Dewaele P, McQuade RD, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. sept 2010;13(8):1115-25.
 114. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 1 mai 2019;76(5):499-507.
 115. Siskind DJ, Leung J, Russell AW, Wysoczanski D, Kisely S. Metformin for Clozapine Associated Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(6):e0156208.
 116. 2019 ESC/EAS Guidelines on Dyslipidaemias. [Internet]. [cité 30 mai 2020]. Disponible sur: <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2019/2019-ESC-Guidelines-Overview/191070-2019-esc-eas-guidelines-on-dyslipidaemias>
 117. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-artérielle-de-l-adulte
 118. Code de la santé publique - Article R4235-48. Code de la santé publique.
 119. Juste M, Haut-Leveque P le groupe « S et valorisation des activités de pharmacie clinique » de la SP de, Bordeaux C de, Magellan avenue de, cedex 33604 Pessac, France. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique. Analyse d'ordonnance et niveaux d'analyse pharmaceutique. /data/revues/22111042/v47i4/S2211104212002366/ [Internet]. 14 déc 2012 [cité 30 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/774628>
 120. Conort O, Bedouch P, Juste M, Augereau L, Charpiat B, Roubille R, et al. Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. *J Pharm Clin*. 1 juill 2004;23(3):141-7.
 121. Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose F-X, Escofier L, Juste M, et al. Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. *Ann Pharmacother*. juill 2008;42(7):1095-103.
 122. Altowaijri A, Phillips CJ, Fitzsimmons D. A systematic review of the clinical and economic effectiveness of clinical pharmacist intervention in secondary prevention of cardiovascular disease. *J Manag Care Pharm JMCP*. juin 2013;19(5):408-16.
 123. Parent G, Rose F-X, Bedouch P, Conort O, Charpiat B, Juste M, et al. [Pharmacists' interventions conducted by hospital pharmacists on psychotropic drugs pharmacotherapy]. *L'Encephale*. sept 2015;41(4):339-45.
 124. Wongpakaran R, Suansanae T, Tan-Khum T, Kraivichian C, Ongarjsakulman R, Suthisisang C. Impact of providing psychiatry specialty pharmacist intervention on reducing drug-related

- problems among children with autism spectrum disorder related to disruptive behavioural symptoms: A prospective randomized open-label study. *J Clin Pharm Ther.* juin 2017;42(3):329-36.
125. Finley PR, Crismon ML, Rush AJ. Evaluating the impact of pharmacists in mental health: a systematic review. *Pharmacotherapy.* déc 2003;23(12):1634-44.
 126. Misdrahi D. L'observance thérapeutique : un objectif essentiel. *Datarevues0013700600326-C31076* [Internet]. 9 avr 2008 [cité 30 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/137678>
 127. Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant Adherence. *Innov Clin Neurosci.* 2012;9(5-6):41-6.
 128. DiBonaventura M, Gabriel S, Dupclay L, Gupta S, Kim E. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 20 mars 2012;12:20.
 129. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* mars 1999;56(3):241-7.
 130. Vigod SN, Kurdyak PA, Dennis C-L, Leszcz T, Taylor VH, Blumberger DM, et al. Transitional interventions to reduce early psychiatric readmissions in adults: systematic review. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* mars 2013;202(3):187-94.
 131. Netgen. Effets indésirables des psychotropes : quand et comment en parler aux patients ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 30 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-619/Effets-indesirables-des-psychotropes-quand-et-comment-en-parler-aux-patients>
 132. Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, Kramata P, Docherty JP. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:449-68.
 133. Perrine A-L, Lecoffre C, Olié V. Prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes en France en 2015, étude ESTEBAN. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* 1 mars 2018;66:S50.
 134. Gervais J, Haour G, Michel M, Chevreul K. Troubles mentaux et comorbidités somatiques : retard à la prise en charge, sévérité et coûts associés. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* 1 mai 2017;65:S79.
 135. Katzmarzyk PT, Reeder BA, Elliott S, Joffres MR, Pahwa P, Raine KD, et al. Body mass index and risk of cardiovascular disease, cancer and all-cause mortality. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique.* avr 2012;103(2):147-51.
 136. Zipursky RB, Gu H, Green AI, Perkins DO, Tohen MF, McEvoy JP, et al. Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry.* déc 2005;187(6):537-43.
 137. Pillinger T, Beck K, Gobjila C, Donocik JG, Jauhar S, Howes OD. Impaired Glucose Homeostasis in First-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 1 mars 2017;74(3):261-9.

138. Pillinger T, Beck K, Stubbs B, Howes OD. Cholesterol and triglyceride levels in first-episode psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* déc 2017;211(6):339-49.
139. Masson E. Dyslipidémies et risque cardiovasculaire : données épidémiologiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/259276/dyslipidemies-et-risque-cardiovasculaire-donnees-e>
140. Code de la santé publique - Article L3211-2-2. Code de la santé publique.
141. Résumé des caractéristiques du produit - TERCIAN 25 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 mai 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63400513&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
142. Barber J, Palmese L, Chwastiak LA, Ratliff JC, Reutenauer EL, Jean-Baptiste M, et al. Reliability and practicality of measuring waist circumference to monitor cardiovascular risk among community mental health center patients. *Community Ment Health J.* janv 2014;50(1):68-74.
143. Deuschle M, Paul F, Brosz M, Bergemann N, Franz M, Kammerer-Ciernioch J, et al. Assessment of cardiovascular disease risk in patients with schizophrenia spectrum disorders in German psychiatric hospitals: results of the pharmacoepidemiologic CATS study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* août 2013;48(8):1283-8.
144. Ross E, Barnett R, Tudhope R, Vasudev K. Can We Improve Physical Health Monitoring for Patients Taking Antipsychotics on a Mental Health Inpatient Unit? *J Clin Psychopharmacol.* oct 2018;38(5):447-53.
145. Kwan MM, Nguyen DG, Ng RM. Electrocardiographic Monitoring of Psychiatric In-patients Taking Antipsychotic Medications. *East Asian Arch Psychiatry Off J Hong Kong Coll Psychiatr Dong Ya Jing Shen Ke Xue Zhi Xianggang Jing Shen Ke Yi Xue Yuan Qi Kan.* mars 2018;28(1):28-32.
146. Bedouch P, Allenet B, Labarere J, Brudieu E, Chen C, Chevrot D, et al. Diffusion des opinions pharmaceutiques dans le cadre d'une activité de pharmacie clinique en unité de soins. *Therapies.* 1 sept 2005;60(5):515-22.
147. Les établissements de santé - édition 2019 - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/panoramas-de-la-drees/article/les-etablissements-de-sante-edition-2019>

Annexe



CENTRE
HOSPITALIER
DE CADILLAC

Suivi clinico-biologique suite à l'instauration d'un antipsychotique (ATP)

Prise en charge d'une prise de poids induite par ATP

PHARMACIE - POLE PHARMACIE-CONSULTATIONS-DIETETIQUE

Sommaire

- Suivi clinico-biologique suite à l'instauration d'un ATP.....page 2
- Prise en charge d'une élévation importante du poids.....page 3

Rédigé par :	Approuvé par :	Validé par :
Qandil BAHI (Interne en Pharmacie)		Dr C. CATY-VILLA (Pharmacien PH), Dr C. DONON (Psychiatre PH), Dr A. EGRON (Pharmacien PH), Dr N. MESSER (Médecin Généraliste PH) V1 le 10/06/2020

A. Suivi clinico-biologique à l'instauration d'un ATP

- Lors de l'instauration d'un ATP, plusieurs données cliniques et biologiques sont nécessaires pour évaluer l'impact potentiel du traitement sur le métabolisme (1) (2).

	A l'initiation
Histoire personnelle/familiale	X
Poids et IMC	X
Périmètre abdominal	X
Glycémie à jeun	X
Bilan lipidique	X
ECG	X
Pression artérielle	X

- Un suivi régulier doit être entrepris pour détecter toute modification du profil métabolique

	M1	M2	M3	Tous les trimestres	Tous les ans
Poids / IMC	X	X	X	X	
Périmètre abdominal	X				X
Glycémie à jeun			X		X
Bilan lipidique			X		X
Pression artérielle			X		X
ECG					X

- En cas d'anomalies lors de la réalisation d'un des bilans, une prise en charge adaptée doit être menée.

B. Prise en charge d'une élévation importante du poids

Un gain de poids de plus de 5% après un mois de traitement s'avère être le meilleur critère prédictif d'une prise de poids importante à long terme ($\geq 15\%$ à 3 mois et $\geq 20\%$ après 1 an) (2).

1. Prise en charge non pharmacologique en 1^{ère} intention

- Respect des règles hygiéno-diététiques :
 - Alimentation équilibrée,
 - Activité physique régulière.
- En préventif ou en curatif.

2. Switch de traitement antipsychotique

Lors d'une élévation importante de poids, le remplacement d'un ATP responsable d'une prise pondérale vers un ATP avec un meilleur profil peut être une solution pour réduire le gain de poids. (3)

- Les ATP ont des profils très différents sur le métabolisme :

Prise de poids	Antipsychotiques
Profil à haut risque	Clozapine, Olanzapine
Profil intermédiaire	Les autres antipsychotiques
Profil à risque faible	Aripiprazole, Amisulpride, Halopéridol

- Les résultats les plus significatifs apparaissent lors d'un changement de Clozapine ou Olanzapine vers Aripiprazole. (4)
- Les bénéfices attendus doivent être mis en relation avec l'augmentation des risques de rechute de la maladie psychiatrique induite par le changement.

3. Traitement pharmacologique d'adjonction

Lors d'une prise de poids importante, sans possibilité de modification du traitement ATP, deux molécules peuvent venir s'ajouter à la thérapie initiale pour réduire le gain pondéral.

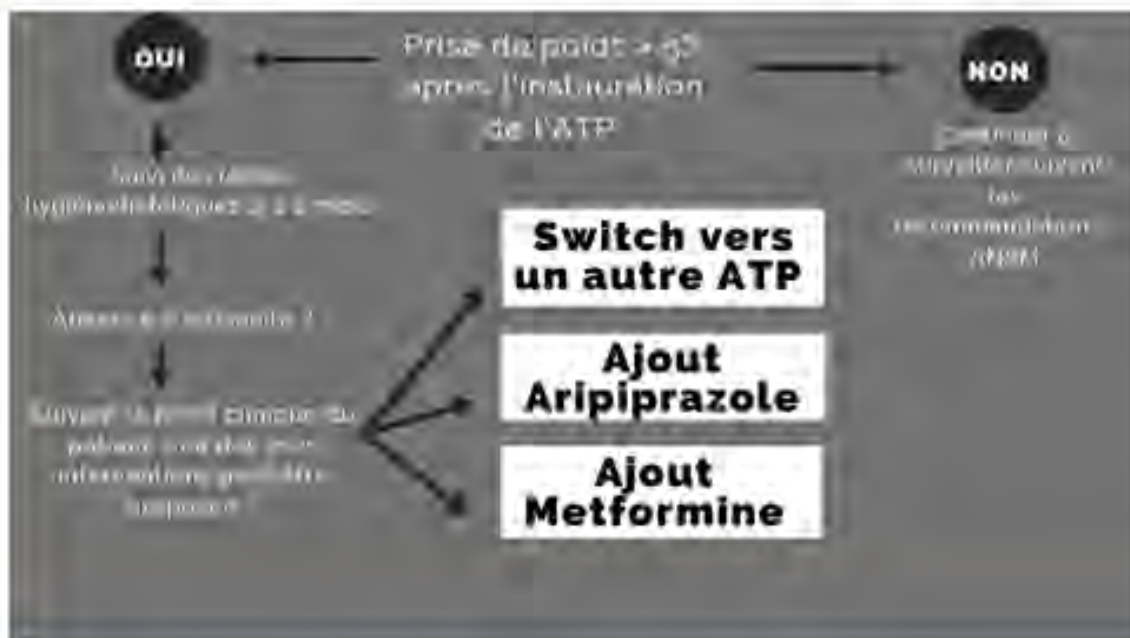
➤ Adjonction d'Aripiprazole

- Réduction du poids lors d'association à un traitement par Clozapine ou Olanzapine ($\approx -2\text{kg}$ en moyenne).
- Absence d'impact négatif sur la symptomatologie psychiatrique.
- Gain potentiel d'efficacité sur le contrôle de la maladie. (5) (6)
- Prise en compte nécessaire des risques de la polythérapie.

➤ Adjonction de Metformine

- Réduction significative du poids ($\approx -3\text{kg}$ en moyenne).
- Réduction du taux de syndrome métabolique.
- Bénéfices les plus importants pour Clozapine et Olanzapine. (7)
- Contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère.

PRISE DE POIDS SOUS ANTIPSYCHOTIQUES?



REFERENCES

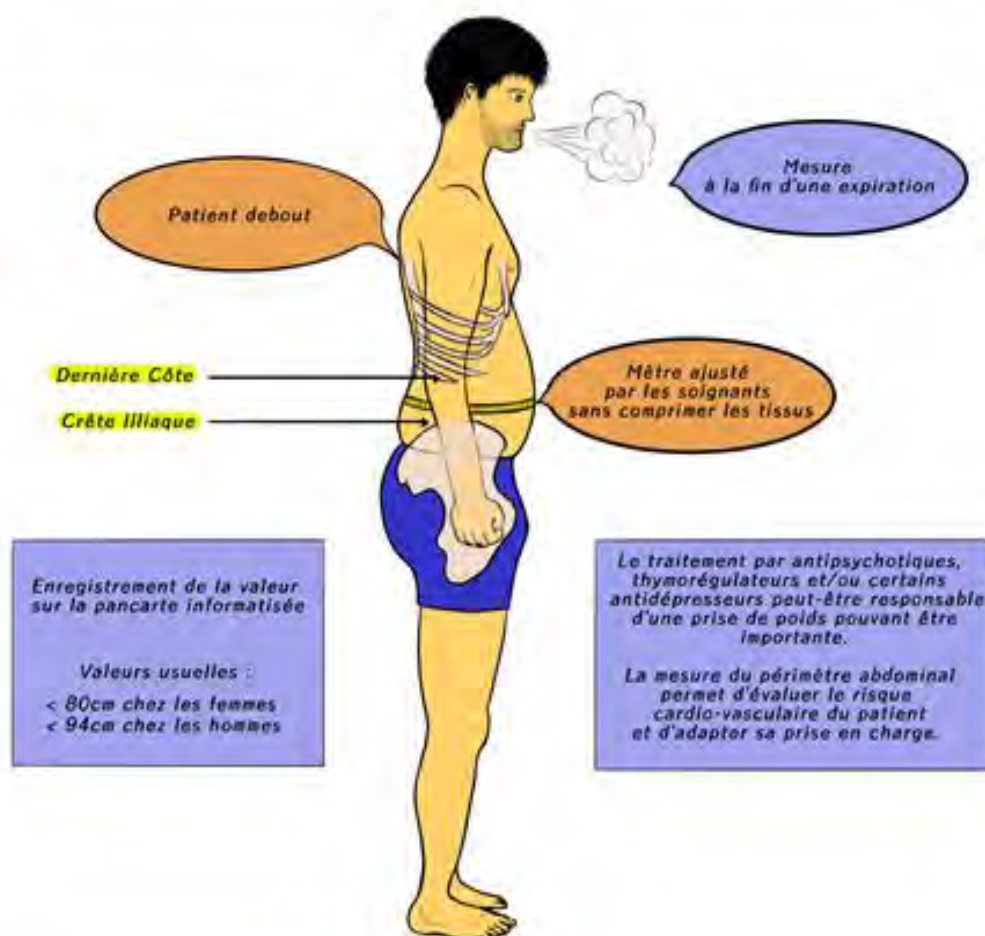
1. Antipsychotiques : rappel des mesures de suivi cardio-métabolique - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antipsychotiques-rappel-des-mesures-de-suivi-cardio-metabolique-Point-d-Information>
2. Saravane D, Feve B, Frances Y, Corruble E, Lancon C, Chanson P, et al. Élaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. *L'Encéphale*. 1 sept 2009;35(4):330-9
3. Vandenberghe F, Gholam-Rezaee M, Saigi-Morgui N, Delacrétaz A, Choong E, Solida-Tozzi A, et al. Importance of early weight changes to predict long-term weight gain during psychotropic drug treatment. *J Clin Psychiatry*. nov 2015;76(11): e1417-1423.
4. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 déc 2010;(12):CD006629.
5. Barak Y, Aizenberg D. Switching to aripiprazole as a strategy for weight reduction: a meta-analysis in patients suffering from schizophrenia. *J Obes*. 2011;2011.
6. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 1 mai 2019;76(5):499-507.
7. Cooper SJ, Reynolds GP, With expert co-authors (in alphabetical order):, Barnes T, England E, Haddad PM, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2016;30(8):717-48.
8. Siskind DJ, Leung J, Russell AW, Wysoczanski D, Kisely S. Metformin for Clozapine Associated Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(6):e0156208.

Suivi clinico-biologique suite à l'instauration d'un antipsychotique (ATP)

Importance et mesure du périmètre abdominal

PHARMACIE - POLE PHARMACIE-CONSULTATIONS-DIETETIQUE

Comment mesurer le périmètre abdominal ?



Rédigé par :

Qandil BAH (Interne en Pharmacie)

Approuvé par :

Validé par :

Dr C. CATY-VILLA
(Pharmacien PH)

1/6

Title : Pharmaceutical impact on the clinical-biological follow-up to the establishment of a first antipsychotic in psychiatry: how to reduce the risk of iatrogenic metabolic syndrome ?

Resume :

Antipsychotics (ATP) may cause or worsen metabolic syndrome (MS). In prevention, health authorities and learned societies have issued recommendations for clinical-biological monitoring at the establishment of an ATP, which seem to be rarely applied. The objective of the before / after study with a control group, carried out at the Cadillac Hospital Center in 2020, is to assess the impact of pharmaceutical interventions (PI) on improving the follow-up. The state of play before PI describes the initial metabolic state of the patients and a partial follow-up of the assessments. PIs allow a significant improvement in practices and thus in the early detection of iatrogenic MS. The study's outcome is an action plan to improve these results, such as the implementation of communication or prescription aid tools. Different opportunities are emerging, such as the computerization of follow-up recommendations or the deployment of this work to patients undergoing ambulatory care.

Auteur : BAHY Qandil

Titre : Impact pharmaceutique sur le suivi clinico-biologique à l'instauration d'un premier antipsychotique en psychiatrie : comment réduire le risque de syndrome métabolique iatrogène ?

Directeur de thèse : Dr CATY-VILLA Christelle

Date de soutenance : 8 juillet 2020

Résumé :

Les antipsychotiques (ATP) peuvent être à l'origine de l'apparition ou l'aggravation d'un syndrome métabolique (SM). En prévention, les autorités de santé et sociétés savantes ont émis des recommandations de suivi clinico-biologique à l'instauration d'un ATP, qui semblent peu appliquées. L'objectif de l'étude avant/après avec un groupe contrôle, menée au Centre Hospitalier de Cadillac en 2020, est d'évaluer l'impact des interventions pharmaceutiques (IP) sur l'amélioration du suivi. L'état des lieux avant IP décrit l'état métabolique initial des patients et un suivi partiel des bilans. Les IP permettent une amélioration significative des pratiques et donc une détection précoce d'un SM iatrogène. L'étude a donné lieu à un plan d'action pour perfectionner ces résultats, comme la diffusion d'outils de communication ou d'aide à la prescription. Des perspectives se dégagent comme l'informatisation des préconisations de suivi ou le déploiement de ce travail aux patients suivis en ambulatoire.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Sciences Pharmaceutiques

MOTS-CLES : ANTIPSYCHOTIQUE – SYNDROME METABOLIQUE – SUIVI CLINICO-BIOLOGIQUE – PSYCHIATRIE – PHARMACIE CLINIQUE

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III - Paul Sabatier

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

35 chemin des Maraîchers, Toulouse

31062 TOULOUSE cedex 9 - France