



**Recommandation de bonne pratique en psychiatrie :**

**Comment améliorer la prise en charge somatique des patients**

**ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique**

**Argumentaire**

**Juin 2015**

Cette recommandation de bonne pratique a reçu le label de la Haute Autorité de Santé. Ce label signifie que cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon les procédures et les règles méthodologiques préconisées par la Haute Autorité de Santé.

Toute contestation sur le fond doit être portée directement auprès de la Fédération Française de Psychiatrie – Conseil National Professionnel de Psychiatrie.



# SOMMAIRE

## Préambule

Objet de la recommandation	
Définition et épidémiologie .....	5
Etats des lieux sur les pratiques et l'organisation de la prise en charge, enjeux d'amélioration .....	5
Reprérage et diagnostic .....	5
Difficultés du repérage des troubles somatiques chez les patients ayant des troubles mentaux .....	5
Prise en charge thérapeutique .....	6
Organisation des soins .....	6
Objectifs .....	6
Patients concernés .....	6
Professionnels concernés .....	6
Préoccupations des professionnels et représentant d'associations de patients consultés .....	6

## Recommandations

### Chapitre 1 : Aspects épidémiologiques des troubles somatiques chez les patients souffrant de troubles schizophréniques et bipolaires

1.1. La schizophrénie .....	7
1.2. Le trouble bipolaire.....	7
1.3. Causes et facteurs de risque .....	8
1.4. Quelles sont les maladies somatiques associées les plus fréquentes dans les troubles schizophréniques.....	9
1.5. Quelles sont les maladies somatiques associées les plus fréquentes dans les troubles bipolaires .....	17
1.6. Quels sont les effets indésirables somatiques des traitements antipsychotiques (dont le syndrome métabolique des antipsychotiques) ? .....	21
1.7. Quels sont les effets indésirables somatiques des traitements thymorégulateurs ? .....	29
1.8. Quels sont les effets indésirables somatiques des traitements antidépresseurs ? .....	35
1.9. Troubles psychiatriques sévères et conduites addictives .....	41
1.9.1. Epidémiologie conduites addictives chez les patients présentant un trouble schizophrénique ou bipolaire .....	41
1.9.2. Impact de la comorbidité.....	41
1.9.3. Comorbidité et exposition au VIH - VHC .....	42
1.9.4. Comorbidité et violence .....	42
1.9.5. Repérage des conduites addictives.....	42
1.9.6. Prise en charge et prévention.....	43

### Chapitre 2 : Modalités de prise en charges des troubles somatiques

2.1. Personnes à risque cardio-vasculaire .....	47
2.2. Les risques associés au traitement .....	47
2.3. Concept du syndrome métabolique .....	48
2.4. Gestion du risque cardio-vasculaire : les impacts des recommandations des sociétés de discipline médicale .....	48
2.5. Evaluation en cours d'hospitalisation.....	50
2.6. Préconisations en cas d'apparition d'anomalies métaboliques .....	52
2.7. Coordination des soins ambulatoires.....	53
2.8. Refus de soins et traitements somatiques .....	54
2.9. Préconisations en matière de prescription de médicaments psychotropes .....	55

### Chapitre 3 : Prévention des troubles somatiques

3.1. Comment permettre un repérage dans les lieux de vie.....	61
3.2. Quelle est la place de la famille et des aidants dans l'accompagnement .....	62
3.3. Comment permettre aux patients de se préoccuper de leur santé .....	63
3.4. Quelles formations et quelles informations pour permettre aux médecins traitants et aux médecins spécialistes de mieux appréhender ces patients ?.....	66
3.5. Comment renforcer les liens et la communication entre les différents intervenants autour du patient ? .....	67
3.6. Que faire lorsque le patient n'a pas de médecin traitant autre que le psychiatre ? .....	67

Annexe 1 : Tableau des comorbidités somatiques des patients schizophrènes ou bipolaires..... 73

Annexe 2 : Fiche exemple « programme de soins » .....

Annexe 3 : Bibliographie : recommandations internationales et française..... 76

Participants .....

Fiche descriptive..... 80



## Origine de la demande

Ce thème a fait l'objet d'une demande d'inscription au programme de la HAS par la Fédération Française de Psychiatrie et de nombreuses associations scientifiques la composant. Il a fait l'objet d'une convention entre la HAS et la FFP en 2009.

## Définition et épidémiologie

Les troubles schizophréniques et bipolaires sont responsables d'une importante mortalité et d'une forte morbidité. Plusieurs études ont souligné la mauvaise santé physique et la diminution de l'espérance de vie chez les patients souffrant de troubles psychiatriques sévères, en particulier de troubles schizophréniques et de troubles bipolaires.

L'espérance de vie d'un patient souffrant de pathologie psychiatrique sévère est de 20 % inférieure à celle constatée en population générale. La première cause de surmortalité est le suicide. Les accidents et les causes médicales sont également surreprésentés, tout particulièrement les maladies cardiovasculaires et respiratoires dont le taux de comorbidité est compris entre 30 et 60 %.

De nombreux facteurs de risques, similaires à ceux rencontrés en population générale, ont été identifiés. Certains sont non modifiables (sexe, appartenance ethnique, antécédents personnels et familiaux), d'autres peuvent faire l'objet de politiques de prévention et de soins en particulier les troubles liés la consommation d'alcool, de tabac (taux de tabagisme multiplié par 1,5 à 3 chez les patients schizophrènes) et d'autres drogues, l'HTA, les dyslipidémies, le syndrome métabolique secondaire au traitement psychotrope, le diabète et les troubles dentaires. Ainsi, on note une prévalence de 28 % à 60 % du syndrome métabolique en cas de troubles schizophréniques et de 30 % en cas de troubles bipolaires.

Ces facteurs de risque sont en partie liés aux pathologies psychiatriques et en partie aux effets iatrogènes des traitements psychotropes, en particulier les traitements antipsychotiques classiques et antidépresseurs, notamment lorsqu'ils sont pris au long cours. Ces traitements peuvent avoir des effets indésirables sur le plan métabolique, cardiovasculaire et du métabolisme hormonal. Ils nécessitent une surveillance systématique et périodique.

## Etat des lieux sur les pratiques et l'organisation de la prise en charge, enjeux d'amélioration

Aucune donnée pertinente concernant les pratiques de dépistage et de prise en charge en France n'a été clairement identifiée ce qui ne permet pas d'identifier de manière objective les problèmes de pratique à résoudre. L'ensemble des éléments ci-dessous provient du constat de la situation actuelle sur le terrain recueillis au cours des entretiens avec les psychiatres, les médecins généralistes et les patients et leurs familles ou proches lors de manifestations et colloques ou travaux exprimant cette problématique.

## Repérage et diagnostic

L'état de santé physique des patients présentant des troubles psychiatriques schizophréniques et bipolaires reste trop longtemps méconnu par les psychiatres et les médecins généralistes. Si la préoccupation principale des praticiens a longtemps été la surmortalité par suicide des patients psychiatriques, ces patients n'en présentent pas moins les mêmes maladies aiguës et chroniques que celles retrouvées en population générale. Les patients psychiatriques ont recours aux soins somatiques moins fréquemment en raison de troubles cognitifs ou des perturbations psychiques liées aux maladies mentales graves, à leurs difficultés à s'adresser ou à accéder au système de santé du fait de leur précarité sociale, de leur méconnaissance du dispositif de soin, à l'inactivité, voire de leur réticence à exprimer leurs souffrances physiques. Les différents acteurs du système de soins peuvent également sous diagnostiquer et sous traiter les pathologies somatiques masquées par la pathologie psychiatrique et certaines de ses expressions comportementales (agitation, mutisme, inadéquation entre la plainte exprimée et ressentie, négligence corporelle ...).

Le constat est que les patients qui souffrent de troubles anxieux et/ou dépressifs consultent volontiers leur médecin traitant. La question posée par les soins somatiques de ces patients est d'une autre nature et pourrait faire l'objet d'une recommandation spécifique. Cette population est à différencier de celle concernée par cette recommandation.

## Difficultés du repérage des troubles somatiques chez les patients ayant des troubles mentaux

- Mécanismes de déni de la maladie de la part des patients.
- Intrications entre maladie physique et psychique qui restent largement méconnues chez médecins généralistes et spécialistes.

## Prise en charge thérapeutique

L'amélioration de la prise en charge somatique des patients atteints de maladie mentale sévère requiert une prise en charge pluridisciplinaire organisée dont le cadre pourrait être optimisé par :

- un recensement, et de meilleures procédures de dépistage diagnostique des pathologies somatiques,
- une organisation plus rationnelle du suivi en définissant des repères susceptibles de réduire les facteurs de dégradation de la santé des patients,
- une meilleure coordination des intervenants,
- une information et une éducation thérapeutique du patient, en complément de programmes spécifiques de prévention en santé.

## Organisation des soins

Bien que les structures proposant une prise en charge spécialisée et formalisée existent, les patients, en fonction de leur pathologie et du moment de l'évolution de cette dernière, accèdent difficilement aux soins somatiques.

La place du médecin traitant auprès de ces patients est à souligner, son absence fréquente dans ces suivis (ou l'absence de suivi) montre qu'il faut examiner les modalités d'accès ou d'orientation vers lui. Les éléments de la pratique du médecin traitant et des spécialistes sont à adapter à cette population.

Lorsqu'un bilan est réalisé à l'occasion d'un contact avec le système de soin ce dernier reste souvent sans suite. La question de la continuité du suivi et des soins somatiques est prééminente.

Des associations créées à l'initiative d'usagers et de leurs familles agissent en complémentarité avec les structures de soins. Elles interviennent principalement sur la prévention et l'accompagnement des patients et de leurs proches. Elles insistent sur l'attention qui doit être portée à la santé physique des malades.

## Objectif(s)

Les objectifs principaux de ces recommandations sont :

- Prévention et repérage plus précoce des pathologies somatiques chez les patients souffrant de troubles psychiques graves et chroniques (avec délimitation des pathologies concernées).
- Amélioration de la prise en charge somatique des patients souffrant de troubles psychiatriques graves et chroniques, en ambulatoire, durant et après les hospitalisations en psychiatrie, lors de leur accueil en structure spécifique d'hébergement.
- Amélioration de l'accompagnement des patients souffrant de ces pathologies dans le quotidien et au long terme.

## Patients concernés

Les recommandations se limitent aux patients de 18 à 65 ans présentant des troubles psychiatriques patents définis comme sévères et chroniques : troubles schizophréniques, troubles bipolaires. Les patients dépressifs ou anxieux ne sont pas concernés par l'étude.

Les enfants, adolescents, femmes enceintes et personnes âgées pourraient faire ultérieurement l'objet de recommandations spécifiques.

## Professionnels concernés

Médecins généralistes, psychiatres, médecins internistes, gynécologues, endocrinologues, nutritionnistes, diététiciens, urgentistes, médecins du travail, dentistes, gastroentérologues, cardiologues, dermatologues, infirmiers, pharmaciens, psychologues, paramédicaux et professionnels de prévention de la santé, travailleurs médico-sociaux et sociaux, associations d'usagers ou de familles d'usagers.

## Préoccupations des professionnels et représentants d'associations de patients consultés

Elles sont celles de tout intervenant dans le champ de la santé mentale et du soin somatique et s'inscrivent dans une démarche qui demande à être structurée, de la prévention à la prise en charge en ambulatoire, avant, pendant et après les hospitalisations.

Le constat des usagers et de leurs familles ainsi que des professionnels du champ de la psychiatrie est que les patients souffrant de troubles mentaux sont délaissés quant à leurs problèmes somatiques et présentent un certain nombre de pathologies physiques soit iatrogènes soit secondaires (effets indésirables des traitements) ou inhérentes à leur trouble mental (comorbidités addictives). Un repérage et un diagnostic plus précoce sont indispensables du fait des conséquences graves que ces maladies ont sur la qualité et la durée de vie de ces patients.

# Chapitre 1 : Aspects épidémiologiques des troubles somatiques chez les patients souffrant de troubles schizophréniques et bipolaires

## Introduction

Les études de mortalité sont complexes sur le plan épidémiologique en raison de l'intrication de multiples facteurs à prendre en compte tels que le mode et l'hygiène de vie, l'environnement, la consommation de toxiques, la vulnérabilité génétique, la part iatrogénique.

Les études sont essentiellement descriptives, constituées à partir de registres et de banques de données, à ce titre elles ont l'intérêt de se dérouler sur de longues durées et de s'appuyer sur des populations à grande échelle. Toutefois elles présentent quelques limitations propres à ces études notamment la précision des données en raison de l'hétérogénéité et la variabilité des recueils selon les pays, ainsi que leur mode de recueil essentiellement rétrospectif. Les quelques études contrôlées comportent des échantillons de populations homogènes et triées mais de plus petites tailles et comportent une durée d'observation plus courte.

Les patients souffrant de schizophrénie et de trouble bipolaire ont énormément de comorbidités somatiques qui ne se limitent pas au syndrome métabolique et cardiovasculaire. Elles sont peu détectées voire tardivement, exposant ces patients au risque de complications d'évolution parfois létale.

## Les troubles schizophréniques sont-ils accompagnés d'un plus grand risque de mortalité liée aux troubles somatiques ?

## Les troubles bipolaires sont-ils accompagnés d'un plus grand risque de mortalité liée aux troubles somatiques ?

Les personnes atteintes de schizophrénie ou de trouble bipolaire ont des taux de mortalité deux fois plus élevés que la population générale, tant de causes naturelles que non naturelles (accidentelles, suicide et iatrogénie).

### 1.1. La schizophrénie

La mortalité des patients souffrant de schizophrénie, tous âges, sexes et causes confondues (naturelles et non naturelles), est de 4,5 fois supérieure à celle de la population générale. (1).

Cet écart s'est creusé au fil du temps. Le ratio était de 1,6 (intervalle de confiance 95 % 1.5 à 1.8) en 1999 et de 2,2 (2,0 à 2,4) en 2006 (P <0,001). (2).

La première cause de mortalité est le suicide (4.2 %), suivie du cancer (2.2 %) en particulier du sein chez la femme et du poumon chez l'homme, puis des maladies cardiovasculaires (2.0 %) (en nombre de cas).

Environ trois quarts des décès sont de cause naturelle.

Causes naturelles : le taux de mortalité est 2,5 fois supérieur à celui de la mortalité en population générale et réduit l'espérance de vie de 20 %.

Causes non naturelles : le taux de mortalité par suicide diminue avec le vieillissement des patients ; 50 % des décès étaient des suicides en 1993, versus 20 % en 1998, ce qui suggère un risque très important en début de maladie. (1)

Antipsychotiques et mortalité :

Plusieurs mécanismes liés aux antipsychotiques sont susceptibles d'augmenter la mortalité tels que l'allongement de l'espace QT à l'origine d'une arythmie ventriculaire avec torsades de pointes, ainsi que la prévalence élevée du syndrome métabolique expliquée en partie par la prise de poids sous certaines molécules.

Les patients sous monothérapie d'antipsychotiques sont exposés à un risque de mort subite d'origine cardiaque qui paraît dose-dépendant et aucune différence entre les antipsychotiques classiques et les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération n'est significative (3) :

RR ajusté de 1,31 vs 1,59 à faible dose, équivalents chlorpromazine <100 mg

RR ajusté de 2,01 vs 2,13 à dose modérée, équivalents de chlorpromazine 100-299 mg

RR ajusté de 2,42 vs 2,86 à forte dose, les équivalents de chlorpromazine ≥ 300 mg

Quant à la polythérapie, elle semble associée à un risque accru de mortalité dans la majorité des travaux (4,5).

### 1.2. Le trouble bipolaire

La surmortalité des patients souffrant de troubles bipolaires a également augmenté avec le temps. Les ratios étaient de 1,3 (1,1 à 1,6) en 1999 et de 1,9 (1,6 à 2,2) en 2006 (p = 0,06 pour la tendance). (2).

Une revue d'études publiées entre 1959 et 2007 a trouvé une augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez les patients souffrant de trouble bipolaire de plus de 35 % à 250 % comparé à la population générale. (6)

### 1.3. Causes et facteurs de risque

Les personnes atteintes de maladie mentale grave (trouble schizophrénique et trouble bipolaire) ont un risque significativement accru de décès par maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral comparé aux contrôles, ce qui n'est pas entièrement expliqué par des médicaments antipsychotiques ou le tabagisme. (7).

Les décès prématurés dus à des causes naturelles sont susceptibles d'être influencés par les modes de vie défavorables et les facteurs sociaux associés à la présence de la maladie mentale comme par exemple le tabagisme, la consommation d'alcool et de drogues illicites, l'exposition aux mauvaises conditions de logement et les conditions sociales (8) ou les effets indésirables des médicaments antipsychotiques. (9).

Il reste à comprendre la contribution des six principaux facteurs de risque global pour la mortalité identifiée par l'OMS, à savoir l'hypertension, le tabagisme, l'hyperglycémie, la sédentarité, le surpoids et l'obésité, l'hypercholestérolémie, à l'excès de mortalité des personnes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire. (10).



## 1.4. Quelles sont les maladies somatiques associées les plus fréquentes dans les troubles schizophréniques ?

Maladies et problèmes de santé associés aux troubles schizophréniques		
Maladie ou problème de santé	Résultats des études	Source
<b>Syndrome métabolique</b>	<p>Dans l'étude CATIE, les personnes souffrant de troubles schizophréniques ont 138 % plus de risque d'avoir un syndrome métabolique que les témoins pour les hommes, et 251 % pour les femmes.</p> <p>La prévalence du syndrome métabolique varie de 19.4 à 68 % selon les études.</p> <p>Dans la méta-analyse de Mitchell, le taux moyen de syndrome métabolique est de 32.5 % (95 % CI 5 30.1 %-35.0 %). L'influence la plus forte était la durée de la maladie (P &lt; .0001). Les patients non traités ont un taux de syndrome métabolique de 20,2 %.</p>	<p>McEvoy 2005 (11)</p> <p>Cohn et al 2004 (12)</p> <p>Mitchell 2011 (13)</p>
<b>Obésité</b>	<p>Les personnes souffrant de schizophrénie ont 2,8 à 3,5 fois plus de risque de devenir obèses. Les taux d'obésité dans les études canadiennes et US chez les personnes souffrant de schizophrénie varient entre 42 et 60 %.</p> <p>Avant l'ère des antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération, Allison retrouvait chez les hommes souffrant de schizophrénie un IMC similaire aux hommes contrôles (26,14 vs 25,63) et chez les femmes souffrant de schizophrénie, un IMC significativement plus élevé que leur contrôle (27,36 vs 25,5, p&lt;0,001).</p> <p>39.9 % des patients souffrant de schizophrénie souffrent d'obésité contre 16 % dans une étude en population générale norvégienne (obésité abdominale) (N =110)</p>	<p>Coodin 2001 (14) de Hert 2011 (4) Cohn T 2004 (12)</p> <p>Allison DB 1999 (15)</p> <p>Birkenaes AB 2007 (16)</p>
<b>Diabète</b>	<p>La prévalence chez les patients souffrant de schizophrénie est 2 à 3 fois plus haute qu'en population générale.</p> <p>Il existe une dysfonction de l'homéostasie insuline-glucose chez les patients ayant un premier épisode de schizophrénie, naïfs de tout traitement antipsychotique.</p> <p>La prévalence du diabète type2 varie d'un rapport de 4 à 5 comparé à la population générale selon le groupe d'âge: 15-25 ans 2 % vs 0.4 % ; 25-35 ans : 3.2 vs 0.9 % ; 35-45 ans : 6.1 vs 1.1 % ; 45-55 ans : 12.7 vs 2.4 % ; 44-65 ans : 25 vs 5.8 %.</p> <p>La présence d'au moins 1 symptôme psychotique augmente considérablement le risque de diabète (OR = 1.71; 95 % CI, 1.61-1.81). Il y a une augmentation de la probabilité d'avoir le diabète quand le nombre de symptômes psychotiques augmente.</p> <p>La schizophrénie est un facteur de risque (FDR) indépendant pour le développement du diabète. En contrôlant les FDR comportementaux et physiologiques multiples Bellivier a trouvé que des anomalies de gènes peuvent influencer à la fois le contrôle métabolique et les troubles neurochimiques impliqués dans la schizophrénie.</p>	<p>Osborn 2008 (17) Bushe 2004 (18) de Hert 2006 (19)</p> <p>Cohn 2006 (20) Spelman 2007 (21) Van Nimwegen 2008 (22) Venkatasubram 2007 (23)</p> <p>De Hert 2006 (19)</p> <p>Nuevo R. 2011 (24)</p> <p>Bellivier 2005 (25) Fernandez-Egea 2008 (26) Rouillon et Sorbara 2005 (27)</p>
<b>Ostéoporose</b>	<p>Diminution de la densité minérale osseuse des patients souffrant de schizophrénie comparés aux contrôles (entre 40 et 72 %)</p> <p>Les facteurs de risque seraient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des niveaux de prolactine élevés</li> <li>- sédentarité</li> <li>- tabagisme, abus d'alcool et de drogue</li> <li>- régime alimentaire carencé en vitamine,</li> <li>- exposition diminuée au soleil</li> <li>- polydipsie.</li> </ul> <p>Risque plus élevé de fractures</p>	<p>Leucht 2007 (28) Meyer 2006 (30)</p> <p>Halbreich 1996 (31)</p> <p>Hummer 2005 (32) Graham 2011 (33)</p>

<b>Infections VIH, hépatites virales</b>	<p>L'incidence du VIH / SIDA chez les personnes atteintes de trouble schizophrénique apparaît plus élevée que dans la population générale, avec des chiffres très variables d'une étude à l'autre (entre 4%-23% pour Davidson 2001, et Cournos 1997 ; entre 1,3 et 22,9 % contre 0,6% en population générale pour Leucht 2007). Les facteurs associés incluent les «rapports sexuels non protégés» ou comportements sexuels à risque, manque d'information et la toxicomanie intraveineuse.</p> <p>Les taux de prévalence du virus de l'hépatite B (23.4%) et de l'hépatite C (19.6%) chez les patients atteints de maladies mentales sévères sont 5 à 11 fois plus élevés que les taux estimés en population générale.</p>	<p>Davidson 2001 (34) Cournos 1997 (35)</p> <p>Leucht 2007 (36)</p>  <p>De Hert 2011 (4)</p>
<b>Troubles digestifs</b>	<p>Fréquence diminuée d'appendicite aiguë chez les patients souffrant de schizophrénie.</p> <p>Incidence diminuée d'ulcères de l'estomac chez les patients souffrant de schizophrénie, comparés à la population générale.</p> <p>Prévalence d'infection à <i>Helicobacter pylori</i> plus élevée chez les personnes souffrant de schizophrénie (odds ratio, 3,0). Hypothèse étiopathogénique de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> dans la petite enfance.</p> <p>Incidence du syndrome du colon irritable : 19 % chez les personnes souffrant de schizophrénie contre 2,5 % dans la population générale.</p> <p>Hypothèse étiologique de la maladie cœliaque dans le développement de la schizophrénie.</p>	<p>Baldwin 1979 (37) Ewald 2001 (38)</p> <p>Hinterhuber 1975 (39) Hussar 1968 (40)</p> <p>De Hert 1997 (41) Yilmaz 2008 (42)</p> <p>Gupta 1997 (43)</p> <p>Dohan FC, 1969 (44) Eaton 2004 et 2006 (425)</p>
<b>Maladies respiratoires</b>	<p>Tuberculose : augmentation de l'incidence de la tuberculose parmi les patients souffrant de schizophrénie comparée à la population générale</p> <p>Les patients souffrant de schizophrénie ont 1.81 fois plus de risque d'être admis en unité de soins intensifs pour pneumonie, 1.37 fois plus de risque d'insuffisance respiratoire aiguë, 1.34 fois plus de risque de ventilation mécanique</p> <p>Les patients souffrant de schizophrénie ont une plus forte prévalence d'angine et de symptômes respiratoires et une fonction respiratoire altérée comparé à la population générale.</p> <p>Les patients souffrant de schizophrénie ont 1.88 (1.51 à 2.32) plus de risque d'avoir une BPCO.</p> <p>15 % des patients souffrant de schizophrénie ont une bronchite chronique obstructive (en comparaison au groupe contrôle : OR 3.69) et 16 % des patients souffrant de schizophrénie ont de l'asthme (OR 2.43) (facteur tabac contrôlé) ainsi que l'emphysème (OR 9.14).</p> <p>Fréquence accrue de mort par étouffement chez les patients souffrant de schizophrénie qui peut être liée aux dyskinésies tardives, à des tachyphagies ou à des fausses routes.</p> <p>Haute fréquence d'apnée du sommeil obstructive, pour laquelle le facteur de risque le plus important est l'obésité.</p>	<p>Baldwin JA. 1979 (37) Ohta Y, 1988 (47) Fisher 1996 (48) Zeenreich, 1998 (49)</p> <p>Chen, 2011 (50)</p> <p>Filik 2006 (51)</p> <p>Carney 2006 (52)</p> <p>Sokal 2004 (53)</p> <p>Ruschena D 2003 (54)</p> <p>Winkelman 2001 (55)</p>
<b>Maladies stomatologiques</b>	<p>Diminution de la capacité des patients à planifier et exécuter des procédures d'hygiène bucco-dentaire.</p>	<p>Friedlander, 2002 (56)</p>
<b>Maladies ORL</b>	<p>Fréquence accrue des pathologies de l'oreille moyenne chez les patients souffrant de schizophrénie comparés aux autres troubles psychiatriques.</p> <p>Etude de cohorte suédoise : la perte d'audition sévère est associée à un plus grand risque de présenter une schizophrénie (facteur de 1.81 - 95 % CI 1.2-2.7).</p>	<p>Mason 1995 (57)</p> <p>David 1995 (58)</p>

<b>Maladies du système nerveux central</b>	<p>Alors que l'épilepsie peut être associée à la schizophrénie, très peu d'études portent sur cette association.</p> <p>Les résultats sont contradictoires sur le risque de développer la maladie d'Alzheimer chez les patients souffrant de schizophrénie.</p> <p>Modification de la perception de la douleur dans la schizophrénie pouvant expliquer en partie l'incidence élevée de maladies somatiques chez les patients souffrant de schizophrénie.</p> <p>La diminution de sensibilité à la douleur pourrait être un prédicteur prodromal de susceptibilité à la schizophrénie.</p>	<p>Casadebaig 1997 (59) Sachdev P.1998 (60)</p> <p>Prohovnik I, 1993 (61) Murphy 1998 (62)</p> <p>Dworkin 1994 (63)</p> <p>Singh MK 2006 (64)</p>
<b>Troubles hydroelectrolytiques</b>	<p>Les patients souffrant de schizophrénie ont significativement plus d'hypothyroïdie : 2.62 (2.09 to 3.28) ; de troubles hydro électrolytiques : 4.21 (3.25 to 5.44) et d'insuffisance rénale : OR 2,94.</p>	<p>Carney RM 2000 (65)</p>
<b>Maladies cérébro-vasculaires</b>	<p>1.5 à 2.9 odds ratios chez les patients souffrant de schizophrénie</p>	<p>Osborn 2007 (7) Kisely 2007 (66) De Hert 2011 (4)</p>
<b>Maladies cardio vasculaires</b>	<p>Le ratio d'incidence de maladie cardiaque comparé à celui de la population générale non psychiatrique est légèrement augmenté, à 1.11 (intervalle de confiance de 95 %, 1.08-1.14). Le risque de mortalité à cinq ans après la première hospitalisation en cardiologie, est de 8.26 % pour des personnes souffrant de troubles psychiques sévères, âgé de moins de 70 ans, et de seulement 2.86 % pour les autres.</p> <p>Sur une vaste étude de cohorte, les personnes présentant des troubles psychiques sévères de moins de 70 ans ont une incidence de maladie cardiaque plus élevée que les personnes qui n'ont aucun trouble psychique alors que dans le groupe des plus de 70 ans, cette incidence est plus faible. Les patients souffrant de schizophrénie ont des taux de maladie cardiaque (IRR=1.04 ; 95 % CI, 1.00-1.08) plus bas que ceux des patients souffrant de trouble bipolaire (IRR=1.19 ; 95 % CI, 1.14-1.24) ainsi que ceux souffrant de troubles schizoaffectifs (IRR de 1.31 ; 95 % CI, 1.23-1.40).</p> <p>Les patients atteints de schizophrénie ont des taux de prévalence de facteurs de risque de maladies cardiovasculaires plus élevés qu'en population générale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'obésité : 42 % des patients évalués souffrant de schizophrénie ont un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 27 comparé à 27 % de la population US,</li> <li>- le tabagisme : l'incidence est de 75 %, comparée à 25 % en population générale,</li> <li>- le diabète, dans l'étude CATIE, l'incidence est de 13 % contre 3 % en population générale (NHANES III),</li> <li>- l'HTA, dans l'étude CATIE, l'incidence est de 27 % contre 17 % en population générale (NHANES III). Deux études contradictoires ont montré que l'hypertension était moins fréquente chez les patients souffrant de schizophrénie. L'hypothèse des effets hypotenseurs des traitements antipsychotiques peut être envisagée,</li> <li>- l'inactivité physique,</li> <li>- l'hypercholestérolémie (cf paragraphe suivant).</li> </ul> <p>Le risque de maladies coronaires est entre 2 et 3.6 fois plus haut chez les patients souffrant de schizophrénies comparé à la population générale [10,11] (IN DEHERT 2011).</p> <p>Dans l'étude CATIE, le risque d'avoir une maladie cardiaque coronaire dans les 10 ans est augmenté chez les patients souffrant de schizophrénie comparé aux contrôles : hommes 9.4 vs 7 %, femmes 6.3 vs 4.2 % (p=0.0001).</p>	<p>Munk Laursen et al., 2009 (67)</p> <p>Lawrence, 2003 (68)</p> <p>Hennekens 2007 (69)</p> <p>Hennekens 2005 (70)</p> <p>Goff DC, 2005 (71)</p> <p>Goff DC, 2005 (71)</p> <p>Steinert 1996 (72) Silver 1990 (73)</p> <p>Hennekens 2005 (70) Osborn 2007 (7)</p> <p>Goff DC, 2005 (71)</p>

<p><b>Cancers</b></p>	<p>Les études portant sur la prévalence du cancer des personnes souffrant de schizophrénie sont contradictoires. Pour la plupart des études sur l'incidence des cancers dans la schizophrénie, tous les facteurs confondants pertinents sont inconnus et souvent non mesurés dans les bases de données.</p> <p>Etude contrôlée : risque pour les patients atteints de schizophrénie de développer un cancer comparé à la population générale odds ratio (OR) de 0,59 intervalle de confiance 95 % (IC) 0,38 à 0,93).</p> <p>L'incidence du cancer est augmentée de près de 50 % chez les hommes et les femmes (IRR ajusté 1,47 hommes et 1,40 femmes). Augmentation significative :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des cancers du poumon (IRR ajusté 3,03 hommes et les femmes 2,51),</li> <li>- des cancers du sein (IRR ajusté 1,18 femmes) et</li> <li>- du col utérin (IRR ajusté 1,35 femmes)</li> </ul> <p>Par contre l'incidence des cancers de la prostate a été significativement diminuée (IRR ajusté 0,59).</p> <p>La même étude a également signalé que l'incidence du cancer augmente avec un niveau socio-économique plus bas sauf pour le cancer du sein et de la prostate.</p> <p>Méta-analyse des taux d'incidence du cancer chez les personnes atteintes de schizophrénie et leurs proches. Le taux global d'incidence standardisé ou standardized incidence ratio (SIR) du cancer chez les personnes souffrant de schizophrénie est le même que dans la population générale, mais plus faible dans leur fratrie (SIR quart 0,89, IC de 0,84 à 0,94) et chez les parents (SIR quart 0,90, IC de 0,88 à 0,93).</p>	<p>Cohen, 2002 (74)</p> <p>Dalton SO, 2008 (75)</p> <p>Catts et coll.2008 (76)</p> <p>Catts et coll. 2008 (76)</p>
<p><b>Cancer su sein</b></p>	<p>13 études entre 1986 et 2008 sur plus de 6000 patientes. les résultats sont divergents, allant d'une augmentation de 52 % à une baisse de 40 % ; 6 des 13 études rapportent une augmentation du cancer du sein. Par exemple :</p> <p>IRR ajusté 1,18 SIR 1,12, IC 95 % 1.2 à 1.23</p> <p>De nombreux facteurs sont associés à un risque accru de cancer du sein : un accroissement du niveau social, diminution du niveau de scolarité, chômage, retraite, sédentarité, célibataires ou divorcés et antécédents psychiatriques Ce sont tous des facteurs pertinents pour une population de patients souffrant de schizophrénie.</p>	<p>Bushe 2009 (77)</p> <p>Dalton 2008 (75) Catts 2008 (76)</p>
<p><b>Cancer du poumon</b></p>	<p>Plusieurs études retrouvent des risques accrus, en comparaison avec la population générale de ces pays :</p> <p>Finlande; (n = 27 000) (SIR non ajusté de 2,17 ; IC 95 % 1,78 à 2,60) ; Israël (SIR non ajusté 1,38) ; Danemark, (OR 3,03 (IC 95 % 2,57 à 3,58) chez les hommes et 2,51 (IC 95 % 2,14 à 2,94) chez les femmes.</p> <p>D'autres études contredisent ces données :</p> <p>Les taux bruts sont significativement élevés (SIR 1,31, IC 95 % 1,01 à 1,71) ; cependant, après ajustement au tabagisme, ils sont significativement plus bas que dans la population générale (SIR 0,69).</p> <p>Ce risque réduit est rapporté dans une grande étude cas-témoins (OR 0,71, IC 95 % 0,46 à 1,11) et diminué encore après ajustement (médications, tabagisme et statut socio économique) (OR 0,53, IC 95 % 0,34 à 0,85) ;</p> <p>Danemark : taux significativement réduit de cancer du poumon (IRR 0,33, p &lt;0,001).</p>	<p>Lichtermann 2001 (78) Grinshpoon A 2005 (79) Dalton SO, 2008 (75)</p> <p>Catts, 2008 (76)</p> <p>Hippisley-Cox J 2007 (80)</p> <p>Mortensen PB,1989 (81)</p>

<p><b>Cancer digestif</b></p>	<p>Risque significativement élevé de cancer du côlon (OR 2,9, IC 95 % 1,85 à 4,57). Ce risque augmente encore dans la cohorte recevant des antipsychotiques (OR 4,08, IC 95 % 2,43 à 6,84). Risque de cancer du rectum et gastro-oesophagien non différent de la population générale.</p> <p>D'autres études ne signalent aucune différence :</p> <p>Cependant, l'âge dans la cohorte de Goldacre était jeune en terme d'incidence du cancer, avec un groupe d'âge moyen de 25 à 29 ans et une période de suivi en moyenne de 12,6 ans.</p> <p>Tendance à la réduction de cancer du côlon (standardized incidence ratio 0,84, IC 95 % 0,70 à 1,00)</p>	<p>Hippisley-Cox 2007 (80)</p> <p>Hippisley-Cox 2007 (80)</p> <p>Dalton SO. 2005 (75) Goldacre MJ 2005 (83) Lichtermand D 2001 (78)</p> <p>Goldacre MJ, 2005 (83)</p> <p>Lichtermand D 2001 (78)</p>
<p><b>Cancer de la prostate</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- l'incidence du cancer de la prostate est réduite avant ajustement (OR 0,54), mais non significative après ajustement (OR 0,59, IC 95 % 0,59 à 1,05).</li> <li>- réduction significative du risque (standardized incidence ratio 0,59, IC 95 % 0,48 à 0,73).</li> </ul>	<p>Hippisley-Cox 2007 (80)</p> <p>Catts 2008 (76)</p>
<p><b>Cancer du col utérin</b></p>	<p>Risque augmenté : IRR ajusté 1,35</p>	<p>Dalton 2008 (75)</p>
<p><b>Cancer de la vessie</b></p>	<p>L'incidence est réduite après ajustement avec le tabagisme (SIR 0,63 [IC 95 % non indiqué]).</p>	<p>Catts 2008 (76)</p>
<p><b>Cancer de la peau</b></p>	<p>Diminution du risque de mélanome malin SIR 0,71 (IC 95 % 0,57 à 0,87).</p>	<p>Catts 2008 (76)</p>
<p><b>Rhumatologie</b></p>	<p>De nombreuses études retrouvent une fréquence réduite de polyarthrite rhumatoïde évolutive chez les patients souffrant de schizophrénie.</p>	<p>Mors O 1999 (84) Eaton WW 1992 (85)</p>

## Bibliographie du chapitre 1.4

1. Tran E, Rouillon F, Loze JY, Casadebaig F, Philippe A, Vitry F, Limosin F. Cancer mortality in patients with schizophrenia: an 11-year prospective cohort study. *Cancer*. 2009 Aug 1;115(15):3555-62
2. Hoang U, Stewart R, Goldacre MJ. Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006. *BMJ*. 2011 Sep 13;343:d5422.
3. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):225-35.
4. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, Detraux J, Gautam S, Möller HJ, Ndeti DM, Newcomer JW, Uwakwe R, Leucht S. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011 Feb;10(1):52-77.
5. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry*. 2006 Feb;188:122-7.
6. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv*. 2009 Feb;60(2):147-56. Review.
7. Osborn DPJ, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King M. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:242-9.
8. Robson D, Gray R. Serious mental illness and physical health problems: a discussion paper. *Int J Nursing Stud* 2007;44:457-66.
9. Davidson M. Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;9:5-11.
10. Wildgust HJ, Hodgson R, Beary M. The paradox of premature mortality in schizophrenia: new research questions. *J Psychopharmacol* 2010;24:9-15.
11. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY, Hsiao J, Scott Stroup T, Lieberman JA. 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*. 2005 Dec 1;80(1):19-32. Epub 2005 Aug 30.
12. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D et al Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia : high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004. 49 :753-760
13. 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*. 2011 Dec 29.
14. Coodin S. Body mass index in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2001 Aug;46(6):549-55.
15. Allison DB, Fontaine KR, Heo M et al The distribution of BMI among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60 :215-220
16. Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C, Engh JA, Jonsdottir H, Ringen PA, Simonsen C, Vaskinn A, Birkeland KI, Friis S, Sundet K, Andreassen OA. The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68:917-23
17. Osborn DPJ, Wright CA, Levy G, King MB, Deo R and Nazareth I Relative risk of diabetes, dyslipidaemia, hypertension and the metabolic syndrome in people with severe mental illnesses: Systematic review and metaanalysis. *BMC Psychiatry* 2008 ; 8: 84
18. Bushe C, Holt R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*. 2004 Apr;47:S67-71. Review
19. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006 Jun 27;2:14.
20. Cohn TA, Remington G, Zipursky RB, Azad A, Connolly P, Wolever TM. Insulin resistance and adiponectin levels in drug-free patients with schizophrenia: A preliminary report. *Can J Psychiatry*. 2006 May;51(6):382-6. Erratum in: *Can J Psychiatry*. 2006 Jul;51(8):552.
21. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med*. 2007 May;24(5):481-5.
22. Van Nimwegen LJ, Storosum JG, Blumer RM, Allick G, Venema HW, de Haan L, Becker H, van Amelsvoort T, Ackermans MT, Fliers E, Serlie MJ, Sauerwein HP. Hepatic insulin resistance in antipsychotic naïve schizophrenic patients: stable isotope studies of glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb;93(2):572-7.
23. Venkatasubramanian G, Chittiprol S, Neelakantachar N, Naveen MN, Thirthall J, Gangadhar BN, Shetty KT. Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007 Oct;164(10):1557-60.
24. Nuevo R., Chatterji S., Fraguas D., Verdes E., Naidoo N., Arango C., Ayuso-Mateos JL, Increased Risk of Diabetes Mellitus Among Persons With Psychotic Symptoms: Results From the WHO World Health Survey. *J Clin Psychiatry* 2011;72(12):1592-1599
25. Bellivier F. Schizophrenia, antipsychotics and diabetes: Genetic aspects. *Eur Psychiatry*. 2005 Dec;20 Suppl 4:S335-9. Review.
26. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Heaphy CM, Griffith JK, Parellada E, Esmatjes E, Conget I, Nguyen L, George V, Stöppler H, Kirkpatrick B. Telomere length and pulse pressure in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Bull*. 2009 Mar;35(2):437-42.

27. Rouillon F, Sorbara F. Schizophrenia and diabetes: epidemiological data. *Eur Psychiatry*. 2005 Dec;20 Suppl 4:S345-8.
28. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116:317-333.
29. Levav I, Lipshitz I, Novikov I, et al. Cancer risk among parents and siblings of patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2007;190:156-161.
30. Meyer JM, Lehman D. Bone mineral density in male schizophrenia patients: a review. *Ann Clin Psychiatry*. 2006 Jan-Mar;18(1):43-8.
31. Halbreich U, Palter S. Accelerated osteoporosis in psychiatric patients: possible pathophysiological processes. *Schizophr Bull* 1996;22:447-454
32. Hummer M, Malik P, Gasser RW et al. Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:162-167.
33. Graham SM, Howgate D, Anderson W, Howes C, Heliotis M, Mantalaris A, Tsiridis E, Tsapakis E. Risk of osteoporosis and fracture incidence in patients on antipsychotic medication. *Expert Opin Drug Saf*. 2011 Jul;10(4):575-602.
34. Davidson S, Judd F, Jolley D, et al. Risk factors for HIV/AIDS and hepatitis C among the chronic mentally ill. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35: 203-209.
35. Cournos F, McKinnon K. HIV seroprevalence among people with severe mental illness in the United States: a critical review. *Clin Psychol Rev* 1997; 17: 259-269.
36. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Nov; 116(5):317-33.
37. Baldwin JA. Schizophrenia and physical disease. *Psychol Med*. 1979;9:611-618.
38. Ewald H, Mortensen PB, Mors O. Decreased risk of acute appendicitis in patients with schizophrenia or manic-depressive psychosis. *Schizophr Res* 2001;49:287-293.
39. Hinterhuber H, Locheneegg L. Gastric ulcers, stress and schizophrenia. Incidence of gastric ulcers in male schizophrenic patients. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1975;220:335-345.
40. Hussar AE. Peptic ulcer in long-term institutionalized schizophrenic patients. *Psychosom Med* 1968;30:374-377
41. De Hert M, Hautekeete M, De Wilde D, Peuskens J. High prevalence of *Helicobacter pylori* in institutionalized schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1997; 26: 243-244.
42. Yilmaz Y, Gul CB, Arabul M, Eren MA. *Helicobacter pylori*: a role in schizophrenia? *Med Sci Monit*. 2008 Jul;14(7):HY13-6.
43. Gupta S, Masand PS, Kaplan D, Bhandary A, Hendricks S. The relationship between schizophrenia and irritable bowel syndrome (IBS). *Schizophr Res* 1997;23:265-268.
44. Dohan FC, Grasberger JC, Lowell FM, Johnston HT Jr, Arbogast AW. Relapsed schizophrenics: more rapid improvement on a milk- and cereal-free diet. *Br J Psychiatry* 1969;115:595-596.
45. Eaton W, Mortensen PB, Agerbo E, Byrne M, Mors O, Ewald H. Coeliac disease and schizophrenia: population based case control study with linkage of Danish national registers. *BMJ* 2004;328:438-439.
46. Eaton WW, Byrne M, Ewald H et al. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am J Psychiatry* 2006;163:521-528.
47. Ohta Y, Nakane Y, Mine M et al. The epidemiological study of physical morbidity in schizophrenics--2. Association between schizophrenia and incidence of tuberculosis. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1988;42:41-47
48. Fisher II, Bienskii AV, Fedorova IV. Experience in using serological tests in detecting tuberculosis in patients with severe mental pathology. *Probl Tuberk* 1996;1:19-20.
49. Zeenreich A, Gochstein B, Grinshpoon A, Miron M, Rosenman J, Ben Dov I. Recurrent tuberculosis in a psychiatric hospital, recurrent outbreaks during 1987-1996. *Harefuah* 1998; 134:168-172, 248, 247.
50. Chen YH, Lin HC. Poor clinical outcomes among pneumonia patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bull*. 2011 ; 37 (5) 1088-94
51. Filik R, Sipos A, Kehoe PG et al. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006, 113, 298-305
52. Carney CP, Jones L, Woolson RF. Medical comorbidity in women and men with schizophrenia: a population based controlled study. *J Gen Intern Med* 2006 ; 21 :1133-7
53. Sokal J, Messias E, Dickerson FB et al. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *J Nerv Ment Dis* 2004 ; 192 ; 421-7
54. Ruschena D, Mullen PE, Palmer S et al. Choking deaths: the role of antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2003;183:446-450
55. Winkelman JW. Schizophrenia, obesity, and obstructive sleep apnea. *J Clin Psychiatry* 2001;62:8-11
56. Friedlander AH, Marder SR. The psychopathology, medical management and dental implications of schizophrenia. *J Am Dent Assoc* 2002;133:603-610
57. Mason PR, Winton FE. Ear disease and schizophrenia: a case-control study. *Acta Psychiatr Scand*. 1995 Apr;91(4):217-21.
58. David A, Malmberg A, Lewis G, Brandt L, Allebeck P. Are there neurological and sensory risk factors for schizophrenia? *Schizophr Res* 1995;14:247-251
59. Casadebaig F, Philippe A, Guillaud-Bataille JM, Gausset MF, Quemada N, Terra JL. Schizophrenic patients: physical health and access to somatic care. *Eur Psychiatry* 1997;12:289-293.
60. Sachdev P. Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *Am J Psychiatry* 1998;155:325-336
61. Prohovnik I, Dwork AJ, Kaufman MA, Willson N. Alzheimer-type neuropathology in elderly schizophrenia-patients. *Schizophr Bull* 1993;19:805-816.
62. Murphy GM Jr, Lim KO, Wieneke M et al. No neuropathologic evidence for an increased frequency of

- Alzheimer's disease among elderly schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1998;43:205-209
63. Dworkin RH. Pain insensitivity in schizophrenia: a neglected phenomenon and some implications. *Schizophr Bull* 1994;20:235-248.
  64. Singh MK, Giles L, Nasrallah HA. Pain insensitivity in schizophrenia: trait or state marker? *J Psychiatr Pract* 2006;12:90-102
  65. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, et al. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2000;62:639-647
  66. Kisely S, Cox M, Smith M, Lawrence D, Maaten S. Does inequitable access to cardiological or neurological procedures contribute to preventable mortality in people with mental illness? *Can Med Assoc Journal* 2007; 176: 779-84.
  67. Munk Laursen T, Munk-Olsen T, Agerbo E., Gasse C. Dr.rer.medic; Preben Bo Mortensen, MD, DMSc Somatic Hospital Contacts, Invasive Cardiac Procedures, and Mortality From Heart Disease in Patients With Severe Mental Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):713-720
  68. Lawrence DM, Holman CDJ, Jablensky AV, Hobbs MST. Death rate from ischaemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980-1998. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 31-6. ;
  69. Hennekens C.H., M.D. Increasing Global Burden of Cardiovascular Disease in General Populations and Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68 [suppl 4]:4-7
  70. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005 Dec;150(6):1115-21. Review.
  71. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005; 80:45-53
  72. Steinert T, Wolfersdorf M, Thoma H, Marpert M. Does long-term hospitalization modify cardiovascular morbidity in schizophrenic patients? *Fortschr Neurol Psychiatr* 1996;64:212-220.
  73. Silver H, Kogan H, Zlotogorski D. Postural hypotension in chronically medicated schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 1990;51:459-462
  74. Cohen M, Dembling B, Schorling J. The association between schizophrenia and cancer: a population-based mortality study. *Schizophr Res*. 2002 Oct 1;57(2-3):139-46.
  75. Dalton SO, Schüz J, Engholm G, et al. Social inequality in incidence of and survival from cancer in a population-based study in Denmark, 1994-2003: summary of findings. *Eur J Cancer*. 2008;44(14):2074-2085
  76. Catts VS, Catts SV, O'Toole BI, Frost AD. Cancer incidence in patients with schizophrenia and their first degree relatives- a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117: 323-336.
  77. Bushe CJ, Bradley AJ, Wildgust HJ, Hodgson RE. Schizophrenia and breast cancer incidence: a systematic review of clinical studies. *Schizophr Res*. 2009 Oct;114(1-3):6-16. Review.
  78. Lichtermann D, Ekelund J, Pukkala E, et al. Incidence of cancer among persons with schizophrenia and their relatives. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:573-578.
  79. Grinshpoon A, Barchana M, Ponizovsky A, et al. Cancer in schizophrenia: is the risk higher or lower? *Schizophr Res*. 2005;73:333-341
  80. Hippisley-Cox J, Vinogradova Y, Coupland C, et al. Risk of malignancy in patients with schizophrenia or bipolar disorder: nested case-control study. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(12):1368-1376
  81. Mortensen PB. The incidence of cancer in schizophrenic patients. *J Epidemiol Community Health*. 1989;43(1):43-47
  82. Dalton SO, Mellekjaer L, Thomassen L, et al. Risk for cancer in a cohort of patients hospitalized for schizophrenia in Denmark, 1969-1993. *Schizophr Res*. 2005;75(2-3):315-324.
  83. Goldacre MJ, Kurina LM, Wotton CJ, et al. Schizophrenia and cancer: an epidemiological study. *Br J Psychiatry*. 2005;187:334-338
  84. Mors O, Mortensen PB, Ewald H. A population-based register study of the association between schizophrenia and rheumatoid arthritis. *Schizophr Res* 1999;40:67-74.
  85. Eaton WW, Hayward C, Ram R. Schizophrenia and rheumatoid arthritis: a review. *Schizophr Res* 1992;6:181-192.



## 1.5. Quelles sont les maladies somatiques associées les plus fréquentes dans les troubles bipolaires ?

Maladies et problèmes de santé associés aux troubles bipolaires		
Maladie ou problème de santé	Résultats des études	Source
<b>Maladies cardio vasculaires</b>	Les personnes souffrant d'un trouble dépressif caractérisé ont 60 à 80 % plus de risque de développer une maladie cardio vasculaire (CVD) que les personnes sans trouble dépressif majeur.	Sowden 2009 (1)
	La prévalence d'un trouble dépressif majeur en cas de CVD est de 15 à 20 %, c'est substantiellement plus haut qu'en population générale	Kent 2009 (2)
<b>Maladie coronarienne</b>	Les patients atteints de trouble bipolaire ont 2,1 fois plus de risque de développer une maladie coronarienne. Dans 2 méta-analyses, une des 10 études communautaires prospectives et une des 11 autres études de cohorte prospective, les personnes souffrant de trouble dépressif ont 64 % plus de risque de développer une maladie artérielle coronaire que les autres.	Osborn 2007 (3) Wulsin 1987 (4) Rugulies 2002 (5)
	2 méta analyses de 20 et 22 études prospectives de malades coronariens et ayant fait un IDM rapportent que la dépression est un facteur de risque pour la mortalité.	Barth 2004 (6) Van Melle 2004 (7)
<b>Insuffisance cardiaque</b>	Méta-analyse de 36 études : prévalence de la dépression de 21,5 % et davantage de mortalité et d'événements cardiovasculaires secondaires chez les déprimés comparés aux non déprimés. La prévalence de la dépression dans l'insuffisance cardiaque varie de 11 à 42 %.	Rutledge 2006 (8)
<b>Maladie artériosclérotique</b>	Plus fréquente et d'apparition plus précoce en cas de trouble bipolaire compare à la population générale.	Weiner 2011 (9)
<b>Hypertension artérielle (HTA)</b>	Les données de la littérature sont contradictoires. Pas d'association entre HTA et trouble bipolaire.	Fagiolini, 2005 (10) Kilbourne AM 2004 (11)
	3 études suggèrent une association entre HTA et trouble bipolaire : 1- 14 % chez les patients atteints de trouble bipolaire contre - 5 % chez les patients souffrant de dépression unipolaire - 5,6 % dans la population contrôle (critère TA>160/95 mm Hg)	Yates WR 1987 (12)
	2- 61 % chez les patients souffrant de trouble bipolaire en comparaison à 41 % dans la population générale (critère TA>130/85 mm Hg)	Birkenaes AB 2007 (13)
	3- incidence d'HTA nouvellement diagnostiquée multipliée par 1,3 par rapport à la population générale (N=25339 vs 113698)	Johannessen L2006 (14)
<b>Trouble métabolique</b>	Les patients souffrant de trouble bipolaire ont 2 à 3 fois plus de syndrome métabolique que la population générale.	Pagoto 2011 (15)
<b>Obésité</b>	Toutes les études concluent à une association entre obésité et trouble bipolaire 79 % en surpoids ou obèses contre 60 % de la population générale (N=644)  45 % obèses, 29 % en surpoids  24.9 % obèses (54,2 % d'obésité abdominale) contre 14.1 % population générale (dont 16 % d'obésité abdominale) (N=110)  75 % en surpoids et 50 % obèses (N=161)  55 % en surpoids ou obèses. (N=377)  1.2 et 1.5 plus de risque de devenir obèse dans la population bipolaire  Le poids prémorbide des participants atteints de trouble bipolaire n'est pas significativement différents des contrôles. La prise de poids serait causée par la maladie ou son traitement.	McElroy SL 2002 (16)  Fagiolini A, 2005 (10)  Birkenaes AB, 2007 (13)  Fiedorowicz JG 2008 (17) Wang et al 2006 (18)  de Hert 2011 (19)  Shah A, 2006 (20)

	<p><b>FACTEURS DE RISQUE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Forte comorbidité des troubles du comportement alimentaire avec les troubles bipolaires.</li> <li>- Facteurs socio-économiques : pauvreté, limitation de l'accès aux soins, forts taux de chômage.</li> </ul> <p>Toutes les études concluent à une association entre obésité et trouble bipolaire.</p>	McIntyre et al 2005 (21)
<b>Diabète</b>	<p>9.9 % de patients atteints de trouble bipolaire ont du diabète, soit trois fois plus qu'attendu en population générale (3.3 %)</p> <p>17.2 % contre 15.6 % dans une population de vétérans (N=4,210)</p> <p>5.5 % contre 2.2 % (N= 113)</p> <p>10 % contre 3 à 4 % dans la population générale soit 2 à 3 fois plus qu'en population générale.</p>	<p>Cassidy F, 1999 (22)</p> <p>Kilbourne AM 2004 (11)</p> <p>Birkenaes AB2007 (13)</p> <p>McIntyre 2005 (21) Van Winkel 2008 (23)</p>
<b>Hypertriglycéridémie</b>	<p>Près de la moitié des patients contre 32 % de la population générale.</p> <p>Près d'un tiers (N=77)</p>	<p>Fagiolini A 2005 (10)</p> <p>Fiedorowicz JG 2008 (17)</p>
<b>Syndrome métabolique</b>	<p>Une fréquence variant de 30 % à 53 % selon les études, en comparaison à une fréquence nationale de 27 %.</p> <p>40 % des patients souffrant de trouble bipolaire réunissent tous les critères diagnostiques du syndrome métabolique (N=441).</p> <p>En Espagne : 22.4 % de patients souffrant de trouble bipolaire contre 14.2 % de la population générale.</p> <p>Des tendances semblables ont été trouvées dans des études du Brésil 38.3 % contre 23.7 %;) et de la Turquie (32 % contre 17.9 %),</p> <p>(tableau résumant la fréquence de syndrome métabolique dans le trouble bipolaire dans l'article de Weiner 2011).</p>	<p>Fagiolini A2005 (10) Fiedorowicz JG 2008(17) Cardenas J 2008 (24)</p> <p>Fagiolini A2009 (25)</p> <p>Garcia-Portilla 2008 (26)</p> <p>Teixeira PJ 2007 (27) Yumru M, 2007 (28)</p> <p>Weiner 2011 (9)</p>
<b>Maladies cérébrovasculaires</b>	<p>Risque augmenté de 2.1 à 3.3 chez les patients souffrant de trouble bipolaire.</p>	de Hert 2011 (19)
<b>Maladies pulmonaires</b>	<p>Parmi 200 patients sortis d'hospitalisation psychiatrique, 25 % des patients souffrant de troubles bipolaires ont une bronchite chronique.</p>	Sokal 2004 (29)
<b>Maladies endocriniennes</b>	<p>Association statistiquement significative entre une élévation de l'hormone T3 et le trouble bipolaire. Les patients souffrant d'un trouble bipolaire ont 2.55 fois plus de risque de dysfonction thyroïdienne.</p> <p>L'anomalie la plus fréquente est l'hypothyroïdie clinique ou le plus souvent infraclinique. La prévalence des dysfonctions thyroïdienne est plus élevée chez les patients souffrants de cycle rapide et dans les formes résistantes de trouble bipolaire.</p>	<p>Krishna VN.2012 (30)</p> <p>Chakrabarti S. 2011 (31)</p>

## Bibliographie du chapitre 1.5

1. Sowden GL, Huffman JC. The impact of mental illness on cardiac outcomes: a review for the cardiologist. *Int J Cardiol.* 2009 Feb 6;132(1):30-7
2. Kent LK, Shapiro PA. Depression and related psychological factors in heart disease. *Harv Rev Psychiatry.* 2009;17(6):377-88. Review.
3. Osborn DP, Nazareth I, King MB. Physical activity, dietary habits and Coronary Heart Disease risk factor knowledge amongst people with severe mental illness: a cross sectional comparative study in primary care. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2007 Oct;42(10):787-93.
4. Wulsin LR, Singal BM, Yates WR, Wallace R. Cardiovascular risk factors in affective disorder. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *J Affect Disord.* 1987. 12:129-34.
5. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2002 Jul;23(1):51-61.
6. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2004 Nov-Dec;66(6):802-13.
7. Van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, van den Brink RH, van den Berg MP. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2004 Nov-Dec;66(6):814-22.
8. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Oct 17;48(8):1527-37.
9. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry.* 2011 Feb;23(1):40-7. Review
10. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord.* 2005; 7:424-30
11. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, Conigliaro J, Haas GL. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2004; 6:368-73
12. Yates WR, Wallace R. Cardiovascular risk factors in affective disorder. *J Affect Disord.* 1987. 12:129-34
13. Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C, Engh JA, Jonsdottir H, Ringen PA, Simonsen C, Vaskinn A, Birkeland KI, Friis S, Sundet K, Andreassen OA. The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68:917-23
14. Johannessen L, Strudsholm U, Foldager L, Munk-Jorgensen P. Increased risk of hypertension in patients with bipolar disorder and patients with anxiety compared to background population and patients with schizophrenia. *J Affect Disord.* 2006; 95:13-7
15. Pagoto S. Psychological comorbidities of physical illness : a behavioral Medicine Perspective. Sherry. Ed Springer, sept 2011 ; 480p
16. McElroy SL, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck PE Jr, Leverich GS, Altshuler L, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka R, Grunze H, Walden J, Post RM. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63:207-13
17. Fiedorowicz JG, Palagummi NM, Forman-Hoffman VL, Miller del D, Haynes WG. Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry.* 2008; 20:131-7
18. Wang PW, Sachs GS, Zarate CA, Marangell LB, Calabrese JR, Goldberg JF, Sagduyu K, Miyahara S, Ketter TA. Overweight and obesity in bipolar disorders. *J Psychiatr Res.* 2006 Dec;40(8):762-4.
19. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, Detraux J, Gautam S, Möller HJ, Ndeti DM, Newcomer JW, Uwakwe R, Leucht S. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry.* 2011 Feb;10(1):52-77.
20. Shah A, Shen N, El-Mallakh RS. Weight gain occurs after onset of bipolar illness in overweight bipolar patients. *Ann Clin Psychiatry.* 2006; 18:239-41
21. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry.* 2005 Apr-Jun;17(2):83-93. Review.
22. Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic depressive patients. *Am J Psychiatry.* 1999; 156:1417-20
23. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2008; 10:342-8.
24. Cardenas J, Frye MA, Marusak SL, Levander EM, Chirichigno JW, Lewis S, Nakelsky S, Hwang, Mintz J, Altshuler LL. Modal subcomponents of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2008 Feb;106(1-2):91-7
25. Fagiolini A., Goracci A. The Effects of Undertreated Chronic Medical Illnesses in Patients With Severe Mental Disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 2009 ; 70(suppl3):22-29
26. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A, Sierra P, Perez J, Rodriguez A, Livianos L, Torres P, Bobes J. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2008; 106:197-201
27. Teixeira PJ, Rocha FL. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007; 29:330-6.
28. Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savas E, Oral ET, Atagun I. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *J Affect Disord.* 2007; 98:247-52
29. Sokal J, Messias E, Dickerson FB, Kreyenbuhl J, Brown CH, Goldberg RW, Dixon LB. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *J Nerv*

- Ment Dis. 2004 Jun;192(6):421-7.
30. Krishna VN, Thunga R, Unnikrishnan B, Kanchan T, Bukelo MJ, Mehta RK, Venugopal A. Association between bipolar affective disorder and thyroid dysfunction. Asian J Psychiatr. 2013 Feb;6(1):42-5
31. Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. J Thyroid Res. 2011;2011:306-367.

## 1.6. Quels sont les effets indésirables somatiques des traitements antipsychotiques (dont le syndrome métabolique des antipsychotiques) ?

Maladie ou problème de santé	Résultats des études	Source																		
Le syndrome métabolique	<p>Tableau : Risque de survenue du syndrome métabolique selon l'antipsychotiques (Adapté de De Hert et al 2011)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>Risque d'un Syndrome métabolique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chlorpromazine</td> <td>Elevé (? , mais données limitées)</td> </tr> <tr> <td>Clozapine</td> <td>Elevé</td> </tr> <tr> <td>Olanzapine</td> <td>Elevé</td> </tr> <tr> <td>Quétiapine</td> <td>Modéré</td> </tr> <tr> <td>Amisulpride</td> <td>Moyen</td> </tr> <tr> <td>Risperidone</td> <td>Moyen</td> </tr> <tr> <td>Aripiprazole</td> <td>Faible</td> </tr> <tr> <td>Halopéridol</td> <td>Faible</td> </tr> </tbody> </table>	Traitement	Risque d'un Syndrome métabolique	Chlorpromazine	Elevé (? , mais données limitées)	Clozapine	Elevé	Olanzapine	Elevé	Quétiapine	Modéré	Amisulpride	Moyen	Risperidone	Moyen	Aripiprazole	Faible	Halopéridol	Faible	De Hert 2011 (1)
Traitement	Risque d'un Syndrome métabolique																			
Chlorpromazine	Elevé (? , mais données limitées)																			
Clozapine	Elevé																			
Olanzapine	Elevé																			
Quétiapine	Modéré																			
Amisulpride	Moyen																			
Risperidone	Moyen																			
Aripiprazole	Faible																			
Halopéridol	Faible																			
Prise de poids	<p>Le risque de prise pondérale sous traitement par antipsychotiques classiques conventionnels ou antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération est bien documenté, il touche 15 à 72 % des patients.</p> <p><b>Variation selon l'antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération</b>            La prise de poids est accrue avec la clozapine et l'olanzapine, le risque est intermédiaire avec la quétiapine et la rispéridone et modéré avec l'aripiprazole et l'amisulpride. Les antipsychotiques classiques conventionnels de la famille des phénothiazines tels que la chlorpromazine favorisent plus le surpoids comparés à l'halopéridol.</p> <p>La méta-analyse de Rummel-Kluge en 2010 portant sur 48 essais comparatifs randomisés de traitements antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération chez des patients présentant des troubles schizophréniques a montré que sur une période de 2 à 6 mois la prise de poids sous olanzapine est de 2kg de plus que sous amisulpride et de 4 kg de plus que sous aripiprazole. La clozapine accroît le poids de 3 kg de plus que la rispéridone et cette dernière 1 kg de plus que l'amisulpride.</p> <p>Cette prise de poids se fait ressentir rapidement dans les premières semaines, puis atteint progressivement un plateau après plusieurs mois, soit 4-9 mois pour l'olanzapine et 42-46 mois pour la clozapine.            Les femmes semblent plus vulnérables à la prise de poids sous quétiapine et clozapine que les hommes.            La prise de poids semble aussi dose-dépendante (Niveau 1).</p> <p><b>Prise de poids en début de traitement</b>            La prise de poids survient aussi au début du traitement lors de la toute première prescription d'antipsychotiques qu'il s'agisse de patients naïfs, ou du premier épisode pathologique (Niveau 3).</p> <p>L'amisulpride et l'halopéridol à faible dose sont aussi associés à de notables prises de poids de 9,7 kg et 6,3 kg respectivement après 12 mois de traitement instauré pour un premier épisode (Niveau 1).</p>	<p>Yatham 2005 (2)            ADA 2004 (3)            Mac Elroy 2004 (4)            Newcomer 2007 (5)            Holt. 2009 (6)            Allisson 1999 (7)            Haddad 2007 (8)            Stahl 2009 (9)            Keck 2003 (10)            Torrent 2008 (11)</p> <p>Allisson 1999 (7)            Stahl 2009 (9)            Daumit 2008 (12)            Kahn 2008 (13)            Leucht 2009 (14)            Rummel-Kluge 2010 (15)            Newcomer 2009 (16)            ADA 2004 (3)</p> <p>Rummel-Kluge 2010 (15)</p> <p>Alvarez-Jimenez 2008 (17)</p> <p>Kahn 2008 (13)</p>																		

	<p><b>Hypothèses physiopathologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variation des affinités aux récepteurs favorisant la prise de poids : <ul style="list-style-type: none"> <li>- récepteurs histaminiques H1</li> <li>- récepteurs sérotonergiques 5HT2C, très corrélée pour la clozapine et l'olanzapine,</li> <li>- récepteurs dopaminergiques D2</li> </ul> </li> <li>• Influence sur les hormones régulatrices de l'appétit : <ul style="list-style-type: none"> <li>- la leptine anorexigène neutralisée</li> <li>- la ghrelin orexigène majorée</li> </ul> </li> <li>• Facteurs hygiéno-diététiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>- sédentarité</li> <li>- augmentation de l'appétit et/ou de la prise alimentaire</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Disparité du suivi somatique</b></p> <p>La méta-analyse de Mitchell et al portant sur 48 études entre 2000 et 2011 concernant la surveillance et le suivi de 218 940 patients traités par antipsychotiques pour des troubles du spectre schizophrénique montrait une surveillance peu soutenue, le poids en particulier n'était contrôlé que pour 47,9 % d'entre elles.</p>	<p>Holt 2009 (6)  Stahl 2009 (9)  Reynolds 2010 (18)  Balt 2011 (19)  Rissalda 2010 (20)  Oppen-Rhein 2010 (21)  Gregoor 2009 (22)</p> <p>Morrato 2010 (23)  Mitchell 2012 (24)</p>
<p><b>Trouble de la régulation glycémique</b></p>	<p>Les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération, en influençant le métabolisme du glucose et de l'insuline constituent un facteur de risque diabétogène, ainsi comparé aux antipsychotiques classiques le risque peut être 1,3 fois supérieur pour les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération.</p> <p>Cette influence varie selon les différents antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération : ainsi l'olanzapine et la clozapine et, dans une moindre mesure la quétiapine et la rispéridone sont associés à un risque accru de diabète que ce soit pour les troubles schizophréniques ou pour les troubles bipolaires (Niveau 4).</p> <p>Incidence du diabète par rapport à la population générale pour la clozapine : RR = 1,45, l'olanzapine : RR = 1,29, la rispéridone : RR = 1,23 (les taux de l'aripiprazole, amisulpride et quétiapine n'étaient pas significativement élevés) (étude niveau 4 rétrospective mais à grande échelle).</p> <p>Une analyse de la base de données de la FDA listant la survenue d'événements morbides diabétiques (allant de nouveaux cas d'hyperglycémie à la survenue d'acidocétose), a rapporté que les ratios des rapports relatifs ajustés pour le diabète à tous les médicaments et les événements étaient les suivants : olanzapine 9,6 (9,2 à 10,0) ; rispéridone 3.8 (3.5 à 4.1) ; quétiapine 3.5 (3.2 à 3.9); clozapine 3.1 (2.9 à 3.3) ; aripiprazole 2.4 (1.9 à 2.9) ; halopéridol 2,0 (1,7-2.3) (Niveau 4).</p> <p><b>Délai d'apparition précoce</b></p> <p>Une étude danoise portant sur 7139 patients suivis sur une période moyenne de 6,6 ans, cette population se composant de patients présentant leur premier épisode de troubles schizophréniques, naifs de tout traitement antipsychotiques, et sans antécédent de diabète, a montré que le délai d'apparition d'un diabète était significativement plus court d'abord quand le traitement associait l'olanzapine (hasard ratio, HR = 1,41) puis un antipsychotiques moyennement incisif (HR = 1,60). L'association d'un traitement était un facteur propice à développer un diabète dans les 3 mois : par les antipsychotiques classiques peu incisifs odds ratio (OR) : 1.52, CI: 1.14-2.02, par olanzapine OR: 1.44, CI : 1.98-1.91 et par clozapine OR: 1.67, CI: 1.14-2.46. Par contre l'aripiprazole était associé à un risque de survenue plus faible OR: 0.51, CI: 0.33-0.80 (Niveau 4)</p> <p>Toutefois une analyse de 22 études contrôlées randomisées contredit les résultats précédents en ne mettant pas en évidence de différence significative dans l'incidence d'anomalies glycémiques entre les groupes placebo et les groupes sous antipsychotiques.</p> <p>L'interprétation de ces résultats doit être pondérée par le fait que la plupart de ces études portent sur des durées d'études à court terme. Cela limite la portée de la contradiction faite aux études rétrospectives qui elles sont plus nombreuses, et portent sur des grandes échelles de populations.</p> <p>Mécanisme lié au poids :</p> <p>Pour la majorité des patients le risque de développer un diabète sous antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération est lié à un excès de poids, toutefois 25 % des patients présentent un diabète de type 2 sans avoir présenté de prise de poids.</p>	<p>Newcomer 2002 (25)  Scheen 2007 (26)  Okumura 2010 (27)  Smith 2008 (28)</p> <p>Ramaswamy 2006 (29)  Yood 2009 (30)  Koller 2003 (31)  Koller 2004 (32)  Guo 2006 (34)  Guo 2007 (35)</p> <p>Kessing 2010 (35)</p> <p>Baker 2009 (36)</p> <p>Nielsen 2010 (37)</p> <p>Busche 2004 (38)</p> <p>Newcomer 2002 (39)</p>

	<p><b>Complication acidocétose diabétique</b>  Peu d'études, essentiellement des cas d'acidocétose diabétique chez des patients sous antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération ont été rapportés, ainsi que ceux sous antipsychotiques classiques conventionnels (chlorpromazine). Incidence de l'acidocétose diabétique pour chaque antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération sur une période de 7 ans : clozapine, 2,2 % ; olanzapine, 0,8 % et rispéridone, 0,2 %. (Niveau 4).</p>	Henderson 2007 (40) De Hert 2011 (1) Nihalani 2007 (41) Ramaswamy 2007 (42) Koller 2004 (31) Koller 2003 (32) Makhzoum 2008 (43)
<b>Dyslipidémie</b>	<p>Un traitement par antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération peut induire une baisse du HDL-cholestérol, une hausse du LDL-cholestérol, du cholestérol total, ainsi que des triglycérides. (Niveau 1).</p> <p>La méta-analyse de Rummel-Kluge et al a mis en évidence que le risque de dyslipidémie était plus élevé et par ordre décroissant avec l'olanzapine, la clozapine et la quétiapine qu'avec la rispéridone puis l'aripiprazole (Niveau 1).</p> <p>L'étude CATIE portant sur une population de 1460 patients présentant des troubles schizophréniques et traités par antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération durant 18 mois a révélé que l'olanzapine augmentait le cholestérol total et les triglycérides comparé à la rispéridone dont l'effet était minime voire neutre. L'olanzapine affectait aussi à la baisse le HDL-cholestérol.</p> <p>Mécanismes sous-jacents : explication partielle par la prise de poids et l'insulino-résistance induites par les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération</p>	Daumit 2008, (12) Rummel-Kluge 2010 (15)  Rummel-Kluge 2010 (15)  Daumit 2008 (12)  Daumit 2008 (12) Rummel-Kluge 2010 (15)
<b>Troubles coronariens et cardiovasculaires</b>	<p><b>Coronaropathie</b>  Les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération peuvent renforcer les facteurs de risque cardio-vasculaire déjà accrus chez les personnes présentant des troubles schizophréniques tels que l'obésité, les dyslipidémies, l'hyperglycémie et l'HTA.</p> <p>L'étude CATIE évoquée précédemment a permis de mettre en évidence une corrélation entre antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération et fluctuation à la hausse de la pression artérielle (élévation de la TA systolique entre 140 et 160 mmHg) sans pour autant constituer une HTA avérée. Des différences qualitatives étaient marquées pour 36 % des patients sous olanzapine ou quétiapine et 27 % de ceux qui étaient sous rispéridone (Niveau 1).</p> <p>Daumit et al (étude CATIE) ont observé que l'impact sur le risque de survenue à 10 ans d'une coronaropathie était significatif sous traitement par olanzapine comparé aux autres antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération.</p> <p><b>Troubles du rythme ventriculaire - allongement Qtc</b>  Tous les antipsychotiques peuvent générer une prolongation de la repolarisation ventriculaire objectivée par un allongement de l'intervalle Qtc à l'ECG, exposant au risque de torsades de pointes avec arythmies ventriculaires puis de fibrillations ventriculaires avec risque de mort subite.</p> <p>La fréquence d'un allongement de l'intervalle Qtc, supérieur à 456ms chez les patients présentant des troubles psychiatriques est estimé à 8 % (40 patients sur 495 selon l'étude de Reilly et al de 2000), le risque s'accroît proportionnellement à l'augmentation des doses ainsi l'odds ratio est de 5,3 [1,2-24,4] pour de hautes doses d'antipsychotiques de 8,2 [1,5-43,6] pour de très hautes doses (Niveau 4).</p> <p>Le risque d'arrêt cardiaque ou d'une arythmie ventriculaire chez les patients traités par antipsychotiques comparés à des sujets contrôles ayant des facteurs de risque comparables mais non traités par antipsychotiques est accru de 1,7 à 5,3 (Niveau 4).</p> <p><b>Cas de myocardites</b>  Plusieurs études de cas rapportent la survenue de myocardites sous clozapine, peu fréquentes mais potentiellement fatales, (10 % des cas). La survenue de la majorité des myocardites est précoce peu après le début de l'initiation du traitement (autour de 20 jours). Les myocardites consécutives à un traitement par clozapine exposeraient ultérieurement au risque de développer une cardiomyopathie après 6 à 8 mois de traitement par clozapine (Niveau 4)</p>	Daumit 2008 (12)         Glassman 2001 (44)         Reilly 2000 (45)         Mehtonen 1991 (46) Ray 2001 (47) Hennessy 2002 (48)   Ray 2009 (49)

<b>Cancer</b>	L'hypothèse selon laquelle l'exposition aux antagonistes de la dopamine pourrait élever la prolactine et entraîner un cancer du sein reste très controversée. Les données d'études en cours sur les antipsychotiques de 2 <sup>ème</sup> génération et le risque de cancer du sein sont très réduites. La majorité des études évaluant le risque de survenue de cancer du sein chez les patientes traitées avec des antipsychotiques classiques n'a pas permis de déceler un risque accru de cancer du sein (Niveau 3 & 4) à l'exception d'une seule étude de cohorte réalisée par Wang et al (Niveau 2).	Wagner 1978 (50) Kanhouwa 1984 (51) Kelly 1999 (52) Dalton 2006 (53) Wang 2002 (54)
<b>Troubles hématologiques</b>	<p>Les troubles hématologiques tels que l'agranulocytose sous clozapine dont la mortalité est de 5-10 % sont particulièrement documentés et très surveillés en raison du potentiel évolutif létal (Niveau 4).</p> <p>Cependant les autres antipsychotiques ne sont pas dénués de possibles complications hématologiques à des degrés variables selon les molécules : clozapine, halopéridol, olanzapine, phénothiazines, quétiapine, risperidone. La neutropénie/agranulocytose reste la plus commune : clozapine (environ 0,8 %) et Phénothiazines (chlorpromazine environ 0,13 %) (Niveau 4).</p> <p>Dans une étude portant sur une population de 122 562 patients 0,18 % cas de perturbation de la lignée leucocytaire a été attribué à la clozapine (à titre de comparaison 0,14 % carbamazépine et plus faiblement aux antidépresseurs puisque moins de 0,01 %) (Niveau 4).</p>	Flanagan 2008 (55) De Hert 2011 (1)  Flanagan 2008 (55)  Stubner 2004 (56)
<b>Troubles digestifs</b>	<p>Le retentissement des antipsychotiques sur le transit constitue un effet secondaire très fréquent mais peu évalué alors que les conséquences d'une constipation peuvent avoir une évolution péjorative si elle est ignorée et non traitée, telle que la survenue d'ileus paralytique, de fécalome, d'occlusion digestive voire de décès (Niveau 4).</p> <p>L'étude restropective de De Hert, Dockx et al portant sur 273 patients traités par antipsychotiques pour des troubles schizophréniques durant 22 mois a mis en évidence que 36.3 % des patients ont été traités pour une constipation. (Niveau 4).</p> <p>La prévalence de la constipation dans des essais comparatifs randomisés selon les différents antipsychotiques : est de 21,3 % pour la clozapine, 14,6 % pour l'halopéridol et 12 % pour la rispéridone (Niveau 1)</p>	De Hert, Hudyana 2011 (57) Dennisson 2005 (58)  De Hert, Dockx 2011 (59)  Ozbilen 2009 (60)
<b>Troubles neurologiques</b>	<p>Les traitements antipsychotiques en particulier les antipsychotiques classiques conventionnels sont très souvent associés à la survenue de syndromes extra-pyramidaux, comparés aux antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération. Leur survenue est favorisée par l'affinité aux récepteurs D2 et est dose-dépendante (Niveau 4).</p> <p>Les dyskinésies tardives sont majoritairement oro-faciales, mais touchent parfois d'autres parties du corps. Plusieurs facteurs favorisants sont impliqués dont l'exposition aux antipsychotiques classiques conventionnels au long cours et à forte dose.</p>	De Hert 2011 (1) Yartham 2005 (2)  Haddad 2007 (8)
<b>Osteoporose, fractures</b>	<p>Les résultats d'études portant sur le lien entre l'hyperprolactinémie, un traitement sous antipsychotiques et l'ostéoporose chez les patients atteints de schizophrénies sont contradictoires (Niveau 4).</p> <p>Les données épidémiologiques concernant le risque de fractures ostéoporotiques chez les patients sous antipsychotiques sont aussi divergentes. Certaines de ces études ont rapporté des taux de prévalence de fractures suite à de l'ostéoporose chez des patients souffrant de schizophrénie chronique, totalement ou partiellement indépendante d'un traitement par antipsychotiques et plutôt en lien avec la symptomatologie déficitaire des patients (Niveau 4).</p> <p>D'autres études ont révélé une augmentation significative (OR = 1,2-2,6) du risque de survenue de fractures en lien avec un traitement par antipsychotiques (Niveau 4).</p>	O'Keane 2005 (61) Meaney 2007 (62) Howes 2005 (63) Hummer 2005 (64) O'Keane 2008 (65)  Bolton 2008 (66) Lee 2010 (67)  Hugenholt 2005 (68) Takkouche 2007 (69)



<b>Dysfonctionnement sexuel</b>	<p>Les médicaments psychotropes peuvent induire des dysfonctionnements sexuels (baisse de la libido,, anorgasmie, troubles de l'érection ou de l'éjaculation) qui ont de multiples conséquences négatives non seulement sur la qualité de vie mais aussi sur l'observance du traitement. L'impact ne serait pas équivalent entre les traitements :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rispéridone&gt; halopéridol&gt; olanzapine &gt; clozapine ≥ quétiapine&gt; aripiprazole.</li> <li>- Les antipsychotiques classiques génèrent moins de troubles de la fonction sexuelle que la rispéridone mais plus que les autres antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération (Niveau 2).</li> </ul>	<p>Knegtering 2006 (70) Dossenbach 2006 (71) Kelly 2006 (72)</p>
<b>Pathologies dentaires</b>	<p>La sécheresse buccale est induites par tous les antipsychotiques, et favorise la survenue de caries, de gingivites et de parodontopathies (Niveau 4). Ce facteur additionné aux autres tels que l'hygiène buccale, l'alimentation, le tabagisme et un mauvais suivi dentaire, contribuent chez les patients souffrant d'une schizophrénie à une médiocre santé dentaire avec pour conséquences des complications médicales (endocardites par exemple) et un risque supplémentaire de stigmatisation sociale.</p>	<p>Friandler 2002 (73) Friandler 2003 (74) Nielsen 2011 (75) De Hert 2011 (1)</p>

## Bibliographie du chapitre 1.6

1. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndeti DM, Newcomer JW, Uwakwe R, Asai I, Möller HJ, Gautam S, Detraux J, Correll CU. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry*. 2011 Jun;10(2):138-51
2. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, Sharma V, Silverstone P, Alda M, Baruch P, Beaulieu S, Daigneault A, Milev R, Young LT, Ravindran A, Schaffer A, Connolly M, Gorman CP. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord*. 2005;7 Suppl 3:5-69.
3. American Diabetes Association, American Psychiatry Association, American Association of Clinical Endocrinologists, et al. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004 (7):596-601
4. McElroy SL. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:12-21.
5. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:8-13.
6. Holt R, Peveler R. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:665-679.
7. Allison DB, Mentore JL, Heo M. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1686-1696.
8. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics; differential risk and clinical implications. *CNS Drugs*. 2007;21:911-936.
9. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119:171-179.
10. Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1426-1435
11. Torrent C, Amann B, Sánchez-Moreno J. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118:4-18.
12. Daumit GL, Goff DC, Meyer JM. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res*. 2008;105:175-187.
13. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008;371:1085-1097.
14. Leucht S, Corves C, Arbter D. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:31-41. [
15. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;123(2-3):225-233
16. Newcomer JW. Comparing the safety and efficacy of atypical antipsychotics in psychiatric patients with comorbid medical illnesses. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:30-36
17. Alvarez-Jiménez M, González-Blanch C, Crespo-Facorro B. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. *CNS Drugs*. 2008;22:547-562.
18. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment - pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2010;125:169-179.
19. Balt SL, Galloway GP, Baggott MJ, Schwartz Z, Mendelson J. Mechanisms and genetics of antipsychotic-associated weight gain. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jul;90(1):179-83.
20. Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R. Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. *Pharmacogenomics*. 2010
21. Opgen-Rhein C, Brandl EJ, Müller DJ. Association of HTR2C, but not LEP or INSIG2, genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample. *Pharmacogenomics*. 2010;11:773-780.
22. Gregoor JG, van der Weide J, Mulder W. Polymorphisms of the LEP- and LEPR gene and obesity in patients using antipsychotic medication. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;26:21-25
23. Morrato EH, Druss B, Hartung DM. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:17-24.
24. 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*. 2012 Jan;42(1):125-147.
25. Newcomer J, Haupt D, Fucetola R et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 337-345.
26. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab*. 2007;33:169-175.
27. Okumura Y, Ito H, Kobayashi M. Prevalence of diabetes and antipsychotic prescription patterns in patients with schizophrenia: a nationwide retrospective cohort study. *Schizophr Res*. 2010;119:145-152.
28. Smith M, Hokins D, Peveler R. First versus second generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2008;192:406-411.
29. Ramaswamy K, Masand PS, Nasrallah HA. Do certain atypical antipsychotics increase the risk of diabetes? A critical review of 17 pharmacoepidemiologic studies. *Ann Clin Psychiatry*. 2006;18:183-194.
30. Yood MU, DeLorenze G, Quesenberry CP Jr. The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs

- according to agent - results from a multisite epidemiologic study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:791-799.
31. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy.* 2003;23:735-744.
  32. Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM. A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:857-863.
  33. Guo JJ, Keck PE Jr, Corey-Lisle PK. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: a retrospective, population-based, case-control study. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:1055-1061.
  34. Guo JJ, Keck PE Jr, Corey-Lisle PK. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among Medicaid patients with bipolar disorder: a nested case-control study. *Pharmacotherapy.* 2007;27:27-35.
  35. Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry.* 2010;197:266-271.
  36. Baker RA, Pikalov A, Tran QV. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in the US Food and Drug Administration Adverse Event Database: a systematic Bayesian signal detection analysis. *Psychopharmacol Bull.* 2009;42:11-31.
  37. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:1997-2004.
  38. Bushe C, Leonard B. Association between atypical antipsychotic agents and type 2 diabetes: review of prospective clinical data. *Br J Psychiatry.* 2004;47: S87- S93.
  39. Newcomer J, Haupt D, Fucetola R et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 337-345.
  40. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM. Elevated hemoglobin A1c as a possible indicator of diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis in schizophrenia patients receiving atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:533-541.
  41. Nihalani ND, Tu X, Lamberti JS. Diabetic ketoacidosis among patients receiving clozapine: a case series and review of socio-demographic risk factors. *Ann Clin Psychiatry.* 2007;19:105-112.
  42. Ramaswamy K, Kozma CM, Nasrallah H. Risk of diabetic ketoacidosis after exposure to risperidone or olanzapine. *Drug Saf.* 2007;30:589-599.
  43. Makhzoumi ZH, McLean LP, Lee JH et al. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Pharmacotherapy* 2008;28:1198-202.
  44. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry.* 2001;158:1774-1782.
  45. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355: 1048-1052.
  - Mehtonen OP, Aranko K, Mälkonen L. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand.* 1991;84:58-64.
  47. Ray WA, Meredith S, Thapa PB. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:1161-1167.
  48. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ.* 2002;325:1070-1070.
  49. Ray WA, Chung CP, Murray KT. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 2009;360:225-235.
  50. Wagner S, Mantel N. Breast cancer at a psychiatric hospital before and after the introduction of neuroleptic agents. *Cancer Res.* 1978;38:2703-2708.
  51. Kanhouwa S, Gowdy JM, Solomon JD. Phenothiazines and breast cancer. *J Natl Med Assoc.* 1984;76:785-788.
  52. Kelly JP, Rosenberg L, Palmer JR. Risk of breast cancer according to use of antidepressants, phenothiazines, and antihistamines. *Am J Epidemiol.* 1999;150:861-868.
  53. Dalton SO, Johansen C, Poulsen AH. Cancer risk among users of neuroleptic medication: a population-based cohort study. *Br. J Cancer.* 2006;95:934-939.
  54. Wang PS, Walker AM, Tsuang MT. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59:1147-1154.
  55. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23:27-41.
  56. Stubner S, Grohmann R, Engel R, Bandelow B, Ludwig WD et al. Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 (Suppl. 1): S70-S78
  57. De Hert M, Hudyana H, Dockx L. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry* 2011 26(1): 34-44.
  58. Dennison C, Prasad M, Lloyd A. The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics.* 2005;23:461-476.
  59. De Hert M, Dockx L, Bernagie C. et al. Prevalence and severity of antipsychotic related constipation in patients with schizophrenia : a retrospective descriptive study. *BMC Gastroenterology* 2011: 11-17.
  60. Ozbilen M, Adams CE. Systematic overview of Cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29:141-146.
  61. O'Keane V, Meaney AM. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:26-31.
  62. Meaney AM, O'Keane V. Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables. *Schizophr Res.* 2007;93:136-143.
  63. Howes OD, Wheeler MJ, Meaney AM. Bone mineral density and its relationship to prolactin levels in patients taking antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:259-261.

64. Hummer M, Malik P, Gasser RW. Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005;162:162-167.
65. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2008;22:70-75.
66. Bolton JM, Metge C, Lix L. Fracture risk from psychotropic medications: a population-based analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:384-391
67. Lee T-Y, Chung M-Y, Chung H-K, Choi J-H, Kim T-y et al. Bone density in chronic schizophrenia with long-term antipsychotic treatment: preliminary study. *Psychiatry Investig*. 2010 Dec ;7(4):278-84
68. Hugenholtz GW, Heerdink ER, van Staa TP. Risk of hip/femur fractures in patients using antipsychotics. *Bone*. 2005;37:864-870.
69. Takkouche B, Montes-Martínez A, Gill SS. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf*. 2007;30:171-184.
70. Knegtering H, Boks M, Blijd C. A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *J Sex Marital Ther*. 2006;32:315-326.
71. Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S. Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *Eur Psychiatry*. 2006;21:251-258.
- Kelly D, Conley RR. A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:340-346.
73. Friedlander AH, Friedlander IK, Marder SR. Bipolar I disorder: psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc*. 2002;133:1209-1217.
74. Friedlander AH, Marder SR. The psychopathology, medical management and dental implications of schizophrenia. *J Am Dent Assoc*. 2002;133:603-610.
75. Nielsen J, Munk-Jorgensen P, Skadhede S, Correll CU. Determinants of poor dental care in patients with schizophrenia: a historical, prospective database study. *J Clin Psychiatry* 2011 Feb; 72(2): 140-143

## 1.7. Quels sont les effets indésirables somatiques des traitements thymorégulateurs?

Maladie ou problème de santé	Résultats des études	Source																			
<p><b>Prise de poids</b></p>	<p>La prise de poids sous thymorégulateur varie selon le traitement, elle est accrue lors d'un traitement par lithium ou par divalproate ; modérée sous carbamazépine et gabapentine alors qu'inversement une perte de poids est rapportée sous topiramate. Les traitements par lamotrigine et oxcarbazépine sont liés à peu de variation pondérale (Niveau 4).</p> <p>Le lithium est associé à une prise de poids moyenne de 0,7 à 2,4 kg après un traitement d'une durée de 12 mois ; la courbe pondérale des patients continue à s'accroître proportionnellement à la durée du traitement (Niveau 1).</p> <p>Dans une étude comparative randomisée en double aveugle portant sur une durée de traitement de 12 semaines chez des patients ayant un trouble bipolaire I, Bowden et al ont relevé que le valproate est plus fréquemment associé à une prise de poids par rapport au lithium et au placebo : valproate 21 %, lithium 13 % placebo 7 %. La prise de poids sous valproate est corrélée positivement à des taux sériques plus élevés, supérieurs à 125µg/ml (Niveau 1).</p> <p>L'étude récente randomisée contrôlée de Martin et al portant sur une exposition à l'acide valproïque durant 3 semaines a mis en évidence une prise de poids significative mais aussi une réversibilité avec un retour au poids initial 28 jours après l'arrêt du traitement (Niveau 1).</p> <p>Les traitements par carbamazépine ou lamotrigine ne sont pas associés significativement à une prise de poids.</p> <p>Ainsi, l'étude randomisée en double aveugle de Sachs et al en 2006 comparant le traitement de patients présentant un trouble bipolaire I sur une période de 18 mois confortent ces tendances pondérales avec des variations de + 2,2 Kg pour le lithium, - 1,2 kg pour lamotrigine, et + 0,2 kg pour le placebo. (Niveau 2).</p> <p>Prise de poids des anticonvulsivants comparés aux antipsychotiques : Cette différence persiste dans la durée (Niveau 1) :</p> <table border="1" data-bbox="336 1249 1147 1368"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Fréquence prise de poids</th> <th colspan="2">Prise de poids</th> </tr> <tr> <th>12 semaines</th> <th>47 semaines</th> <th>12 semaines</th> <th>47 semaines</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>olanzapine</td> <td>25 %</td> <td>25 %</td> <td>4 kg</td> <td>2,8k g</td> </tr> <tr> <td>divalproate</td> <td>10 %</td> <td>11,9 %</td> <td>2,5 kg</td> <td>1,2 kg</td> </tr> </tbody> </table>		Fréquence prise de poids		Prise de poids		12 semaines	47 semaines	12 semaines	47 semaines	olanzapine	25 %	25 %	4 kg	2,8k g	divalproate	10 %	11,9 %	2,5 kg	1,2 kg	<p>De Hert 2010 (1) De Hert 2011 (2) Yatham 2005 (3) Ng 2009 (4) Vanina 2002 (5) Fagiolini 2008 (6)</p> <p>Bowden 2000 (7) Bowden 2005 (8) Tohen 2005 (9)</p> <p>Bowden 2000 (10)</p> <p>Martin 2009 (11)</p> <p>Sachs 2006 (12)</p> <p>Tohen 2003 (13)</p>
	Fréquence prise de poids		Prise de poids																		
	12 semaines	47 semaines	12 semaines	47 semaines																	
olanzapine	25 %	25 %	4 kg	2,8k g																	
divalproate	10 %	11,9 %	2,5 kg	1,2 kg																	
<p><b>Troubles rénaux. Insuffisance rénale chronique</b></p>	<p><b>De la toxicité aiguë à l'altération rénale chronique</b></p> <p>Le traitement par lithium impose un débat bénéfices/risques très étroit avec un équilibre délicat entre l'inefficacité et la toxicité. La prévention via la surveillance de la lithiémie est cruciale en raison de l'impact du surdosage associé à court terme à un risque potentiellement létal et à plus long terme à des troubles rénaux possiblement irréversibles.</p> <p>Sous lithium 20 % des patients présentent une polyurie et 30 % connaissent une intoxication au lithium qui conduit à une dégradation de la filtration glomérulaire. La détérioration de la fonction rénale peut être favorisée par des taux élevés de lithiémie, mais aussi par d'autres facteurs tels que l'interaction avec d'autres traitements néphrotoxiques, une pathologie somatique et l'âge. En comparaison une longue durée d'exposition au lithium serait un facteur moins déterminant que ceux cités précédemment (Niveau 4).</p> <p><b>Altération de la filtration glomérulaire</b></p> <p>L'étude rétrospective de Bassilios et al portant sur les données de surveillance de 695 patients sous lithium durant 8 ans d'un laboratoire biologique ambulatoire a mis en évidence une prévalence accrue d'altération de la filtration glomérulaire comparée à la population générale (inférieure à 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>) quel que soit le groupe d'âge : 261 patients entre 30 et 59ml/min/1,73m<sup>2</sup> et 24 patients étaient au stade d'insuffisance rénale chronique (15 à 29ml/min/1,73m<sup>2</sup>). (limitations : absence de durée de l'exposition au lithium, aucun chiffres de TA, pas de mention d'éventuelles pathologies rénales associées) (Niveau 4).</p>	<p>Ng 2009 (4) Yatham 2005(3)</p> <p>Johnson 1998 (14)</p> <p>Bassilios 2008 (15)</p>																			

	<p><b>Néphrite tubulo-intestitielle</b> La fibrose peut apparaître après cinq ans de traitement, la fonction rénale se dégrade de 2,29 ml/min par année. La prévalence de la néphrite tubulo-interstitielle chronique croît proportionnellement en fonction de la durée d'exposition au lithium et est observée chez 4 % et 12 % des patients après six et dix-neuf ans de traitement respectivement (Niveau 4).</p> <p><b>Irréversibilité de l'insuffisance rénale</b> Le point de non retour de l'atteinte de la fonction rénale après arrêt du lithium dépend du degré de l'insuffisance rénale au moment de l'établissement du diagnostic, la maladie pouvant continuer à progresser malgré l'interruption du lithium. La valeur limite de la clairance de la créatinine semble se situer entre 25 ml/min et 40 ml/min (Niveau 4).</p> <p><b>Insuffisance rénale terminale</b> L'insuffisance rénale liée au lithium est loin d'être exceptionnelle selon une étude rétrospective en 2010 portant sur un large échantillon équivalent à 30 % de la population suédoise, une prévalence d'insuffisance rénale terminale multipliée par 6 par rapport à la population générale et une prévalence de 1,2 % d'insuffisance rénale chronique (créatininémie &gt; 150µmol/l, population au stade terminal exclue). (Niveau 4).</p> <p><b>Diabète insipide néphrogénique (DIN)</b> La prise de lithium est considérée comme une des causes les plus fréquentes de DIN acquis. Parmi les patients suivant un traitement par lithium au long cours : - 54 % défaut de concentration des urines - 19 % polyurie (Niveau 4).</p> <p><b>Carbamazépine et hyponatrémie</b> Un traitement par carbamazépine expose à une hyponatrémie dont le mécanisme suspecté est un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH. - 13,5 % de prévalence pour une hyponatrémie modérée (inférieure à 135 mmol/). - 2,8 % de prévalence pour une hyponatrémie plus sévères (inférieure à 128 mmol/). (Niveau 4)</p>	<p>Presne 2003 (16)</p> <p>Presne 2003 (16) Benz 1994 (17)</p> <p>Presne 2003 (16)</p> <p>Benz 2010 (18)</p> <p>Boton 1987 (19) Ng 2009 (4)</p> <p>Ng 2009 (4) Dong 2005 (20)</p>
<p><b>Troubles hématologiques</b></p>	<p>Les anticonvulsivants exposent à des effets indésirables hématologiques le plus souvent dose-dépendants. Les travaux s'appuient essentiellement sur des cas rapportés ou des séries de cas (Niveau 4).</p> <p><b>Leucopénie - agranulocytose</b> La leucopénie a été mise en évidence chez 7 % des patients qui recevaient de la carbamazépine. La leucopénie est généralement réversible soit par réduction de la posologie soit à l'interruption du traitement (Niveau 4).</p> <p>Dans une étude rétrospective portant sur une population de 122 562 patients 0,14 % de perturbation de la lignée leucocytaire a été attribué à la carbamazépine (à titre de comparaison 0,18 % à la clozapine et plus faiblement aux antidépresseurs puisque moins de 0,01 %) (Niveau 4)</p> <p>La survenue d'une leucopénie associée à la carbamazépine tend à se produire dans les trois premiers mois après le début du traitement, avec un taux d'incidence de 10-20 % pour cette période de temps (Niveau 4).</p> <p>Dans une étude rétrospective de 977 patients hospitalisés et recevant de la carbamazépine, 2,1% présentaient une leucopénie, qui a été corrigée dans un délai de 6,5 jours après l'arrêt carbamazépine. Des survenues d'agranulocytose sous carbamazépine sont possibles mais rares et se limitent à des études de séries de cas.</p> <p><b>Anémie aplasique</b> Le risque d'anémie aplasique sous carbamazépine existe rapporté à un risque relatif de 13,0 (étude comparative non randomisée) Sous valproate le risque d'anémie aplasique n'est pas absent mais plus rare.</p> <p><b>Thrombopénie</b> Dans une étude de cohorte rétrospective de patients hospitalisés pour des troubles psychiatriques, 12 % avaient une thrombopénie faible à modérée, mais aucun n'avait de complications cliniques ou de thrombopénie sévère à savoir une numération plaquettaire de moins de 40.000 / ml. La survenue de thrombocytopenie apparaît liée à des taux sanguins élevés de valproate (Niveau 4).</p>	<p>Swann 2001 (21) Blackburn 1998 (22)</p> <p>Swann 2001 (21)</p> <p>Stubner 2004 (23)</p> <p>Harden 2000 (24)</p> <p>Tohen 1995 (25) Andersohn 2007 (26) Kaufman 1996 (27) Ng 2009 (4)</p> <p>Kaufman 1996 (27) Ng 2009 (4)</p> <p>Conley 2001 (28)</p>

	<p>Dans une autre étude, aucun des 1251 patients hospitalisés pour des troubles psychiatriques sous valproate n'a eu de numération plaquettaire inférieure 100 000 / ml (Niveau 4).</p> <p>Seuls des cas anecdotiques isolés de thrombocytopénie sous carbamazépine ont été publiés.</p>	<p>Tohen 1995 (25)</p> <p>Ng 2009 (4)</p>
<b>Troubles cardiovasculaires</b>	<p>Le lithium plus que les autres thymorégulateurs est associé à des complications cardiaques selon les observations menées au sein d'une cohorte prospective où Van Noord et al ont rapporté un lien significatif avec l'allongement de l'intervalle QT (Niveau 2). Des travaux antérieurs rétrospectifs avaient observé des anomalies telles que la dispersion QT et d'onde T anormales (Niveau 4).</p>	<p>Van Noord 2009 (29)</p> <p>Reilly 2000 (30)</p>
<b>Troubles endocriniens</b>	<p><b>Dysthyroïdies</b></p> <p>De nombreux travaux ont documenté les liens entre lithium et hypothyroïdie, notamment deux études longitudinales sur 10 ans conduites sur des groupes de patients sous lithium qui ont estimé l'incidence de l'hypothyroïdie à 2,3 % chez les femmes et 0,4 % chez les hommes pour une étude et à 2,27 % chez les femmes et 0,68 % chez les hommes pour l'autre. En comparaison l'incidence est de 0,35 % chez les femmes et 0,06 % chez les hommes en population générale. (Niveau 4).</p> <p>L'association hyperthyroïdie et lithium est beaucoup moins étayée.</p> <p><b>Hyperparathyroïdie</b></p> <p>Une hyperparathyroïdie peut se développer au cours d'un traitement par lithium dont plusieurs mécanismes sont suspectés comme la survenue d'une hyperplasie et/ou d'un adénome parathyroïdien et des dysrégulations de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne avec une hypercalcémie qui ne freine pas l'hormone et qui peut être à l'origine de lithiases rénales et induire une insuffisance rénale (Niveau 4).</p> <p><b>Ostéoporose</b></p> <p>L'hyperparathyroïdie peut aussi favoriser une résorption osseuse avec ostéopénie et ostéoporose.</p> <p>La prévalence de l'hyperparathyroïdie est estimée à 6,3 % après 19 ans de traitement par lithium (Niveau 4)</p> <p>Une réduction de la densité minérale osseuse a aussi été écrite sous traitement par valproate et carbamazépine mais essentiellement lors d'un usage anticonvulsivant et non en tant que traitement thymorégulateur. Les études quantitatives sont limitées en raison de la petite taille des échantillons, l'absence de contrôles et des biais de confusion notamment concernant les fractures suite aux convulsions.</p> <p><b>Syndrome des ovaires polykystiques</b></p> <p>La survenue d'un syndrome des ovaires polykystiques a été associée avec la prise de valproate.</p> <p>Dans une étude portant sur 300 femmes avec un trouble bipolaire âgées de 18 à 45 ans, l'incidence d'un syndrome des ovaires polykystiques était de 10,5 % avec valproate (n = 86), comparativement à 1,4 % avec d'autres anticonvulsivants ou du lithium (N = 144), donnant un risque relatif de 7,5.</p> <p>En outre, il a été observé que tous les cas d'oligoménorrhée développés survenaient au cours des 12 premiers mois de l'initiation par valproate, avec un délai médian de survenue de trois mois (Niveau 4).</p>	<p>Ng 2009 (4)</p> <p>Ng 2009 (4)</p> <p>Ng 2009 (4)</p> <p>Bendz 2010 (18)</p> <p>Ng 2009 (4)</p> <p>Joffe 2006 (31)</p>
<b>Troubles neurologiques</b>	<p><b>Tremblements</b></p> <p>10 à 18 % des patients sous lithium présentent des tremblements, plus fréquents que sous divalproate et que sous lamotrigine.</p> <p>L'incidence des tremblements est corrélée positivement avec des lithiémies supérieures à 1,5mEqL (Niveau 1).</p> <p><b>Encéphalopathie hyperammonémique</b> induite par le valproate est une affection rare mais potentiellement fatale dont le diagnostic impose l'arrêt du médicament. Les mécanismes ne sont pas entièrement compris, l'hyperammonémie élèverait le taux de glutamine au niveau cérébral favorisant un oedème cérébral. Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de l'encéphalopathie, le taux d'ammonémie, la posologie de valproate et sa concentration sérique (Niveau 4).</p>	<p>Bowden 2000 (7)</p> <p>Bowden 2005 (8)</p> <p>Goodwin 2004 (32)</p> <p>Gelenberg 1989 (33)</p> <p>Segura-Bruna 2006 (34)</p>

<b>Réactions dermatologiques</b>	<p>Le traitement par lamotrigine est associé au risque de survenue de rash cutanés autour de 10 % de peu sévères et entre 0,3-1 % de sévères tels que le syndrome de Lyell (nécrose épidermique toxique) ou le syndrome de Stevens-Johnson. L'augmentation progressive et graduelle des doses (25 mg par semaine) permet de réduire le risque associé rash sévère à un taux inférieur à 1 sur 5000 (Niveau 2).</p> <p>La carbamazépine est aussi associée en début de traitement à l'apparition de rash et de syndrome de Stevens-Johnson dans les 8 premières semaines d'initiation du traitement. De même pour l'acide valproïque mais le plus souvent en situation d'interaction médicamenteuse (Niveau 2).</p> <p>Le lithium présente un risque de développer de l'acné sévère et résistante aux traitements dont l'amendement n'est possible qu'après interruption du lithium (Niveau 1).</p>	<p>Messenheimer 1998 (35) Bowden 2004 (36)</p> <p>Rzany 1999 (37)</p> <p>Chan 2000 (38)</p>
<b>Hépatotoxicité</b>	<p>La carbamazépine et le valproate peuvent entraîner une élévation des transaminases, qui le plus souvent n'impliquent pas nécessairement de graves lésions du foie. Toutefois, il peut survenir de rares hépatites idiosyncrasiques. (Niveau 4).</p> <p>La carbamazépine est inducteur enzymatique et peut entraîner des augmentations bénignes des gamma-glutamyl-transférase (γGT) et des phosphatases alcalines. L'augmentation asymptomatique et souvent transitoire des transaminases dont les taux sont 2-3 fois supérieures à la limite supérieure de la normale peut être considérées comme un indicateur sensible mais non spécifique d'une hépatite médicamenteuse, cette augmentation est préoccupante si elle se produit aux côtés d'autres marqueurs de la fonction hépatique, tels que l'hyperbilirubinémie, l'hypoalbuminémie et la perturbation du bilan de coagulation. Toutefois, la survenue d'une hépatite médicamenteuse se fonde cliniquement sur l'identification de symptômes de l'hépatite. La carbamazépine induit une symptomatologie mixte de cholestase et de cytolyse souvent associée à une fièvre, une éruption cutanée, et une éosinophilie, dont la survenue tend à se produire au début du traitement, dans les huit premières semaines et à s'amender à l'arrêt de la carbamazépine, puis à réapparaître à nouveau après la reprise du traitement.</p> <p>L'incidence d'hépatite secondaire à la Carbamazépine a été rapportée à 21,9 pour 100000 (Niveau 4).</p> <p>Les lésions hépatiques sous valproate restent rares et l'élévation des transaminases est le plus souvent asymptomatique.</p> <p>L'incidence de lésion hépatique sous valproate qui a donné lieu à une consultation auprès d'un spécialiste ou à l'hôpital a été de 31,1 pour 100.000 (Niveau 4).</p> <p><b>Pancréatites</b></p> <p>Il existe quelques cas de pancréatite aiguë sous divalproate et valproate au cours des trois dernières décennies, dont la survenue est considérée comme rare et idiosyncrasique. L'existence de facteurs de confusions notamment étiologiques rend difficile l'estimation de l'incidence. Parmi 3007 patients traités par divalproate/valproate dans une revue de 34 essais cliniques il a été rapporté que 2 pancréatites étaient liées au divalproate/valproate (Niveau 2).</p>	<p>Luef 2004 (39) de Abajo 2004 (40)</p> <p>Ng 2009 (4)</p> <p>de Abajo 2004 (40)</p> <p>de Abajo 2004 (40)</p> <p>Pellock 2002 (41)</p>
<b>Troubles digestifs</b>	<p>Les nausées, vomissements, et diarrhées sont fréquemment rapportés sous lithium et surviennent chez 35 à 45 % des patients. L'incidence des diarrhées est corrélée positivement avec des lithiémies supérieures à 1,5mEqL (Niveau 1) et sont accrues à l'instauration du traitement et lorsque les doses sont rapidement augmentées.</p>	<p>Bowden 2000 (7)</p>
<b>Pathologies dentaires</b>	<p>La sécheresse buccale induite par les thymorégulateurs, favorise les caries, les gingivites et les parodontopathies.</p>	<p>Friedlander 2002 (42)</p>



## Bibliographie du chapitre 1.7

1. De Hert M, van Winkel R, Silic A, Van Eyck D, Peuskens J. Physical health management in psychiatric settings. *Eur Psychiatry*. 2010 Jun;25 Suppl 2:S22-8.
2. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndeti DM, Newcomer JW, Uwakwe R, Asai I, Möller HJ, Gautam S, Detraux J, Correll CU. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry*. 2011 Jun;10(2):138-51
3. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, Sharma V, Silverstone P, Alda M, Baruch P, Beaulieu S, Daigneault A, Milev R, Young LT, Ravindran A, Schaffer A, Connolly M, Gorman CP. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord*. 2005;7 Suppl 3:5-69.
4. Ng F, Mammen OK, Wilting, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord*. 2009;11(6):559-595.
5. Vanina Y, Podolskaya A, Sedky K. Body weight changes associated with psychopharmacology. *Psychiatr Serv*. 2002;53:842-847.
6. Fagiolini A, Chengappa KN, Soreca I. Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. *CNS Drugs*. 2008;22:655-669.
7. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:481-489.
8. Bowden C, Grunze H, Mullen J et al. A randomized double blind placebo controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 111-121.
9. Tohen M, Marneros A, Greil W et al. Olanzapine versus lithium in relapse/recurrence prevention in bipolar disorder: a randomized double-blind controlled 12-month clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005 Jul;162(7):1281-90.
10. Pylvänen V, Knip M, Pakarinen A. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia*. 2002;43:514-517
11. Martin CK, Han H, Anton SD, Greenway FL, Smith SR. Effect of valproic acid on body weight, food intake, physical activity and hormones: results of a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2009 Sep ;23(7):814-25
12. Sachs G, Bowden C, Calabrese JR et al. Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 175-181.
13. Tohen M, Ketter T, Zarate C et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1263-1271
14. Johnson G. Lithium- early development, toxicity, and renal function. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19: 200- 205.
15. Bassilios N, et al. Monitoring of glomerular filtration rate in lithium-treated outpatients-an ambulatory laboratory database surveillance. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:562-5.
16. Presne C, Fakhouri F, Noël LH, Stengel B, Even C, Kreis H, Mignon F, Grünfeld JP. . Lithium-induced nephropathy : Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003;64:585-92.
17. Bendz H, Aurell M, Balldin J, Mathe AA, Sjodin I. Kidney damage in long-term lithium patients : A cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrol Dial Transplant* 1994;1250-4.
18. Bendz H, Schön S, Atman PO, Aurell M. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon *Kidney Int* 2010;77:219-24. 2
19. Botton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987;10
20. Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005; 65: 1976-1978
21. Swann AC. Major system toxicities and side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl. 14): 16-21.
22. Blackburn SC, Oliart AD, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S. Antiepileptics and blood dyscrasias: a cohort study. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1277-1283.
23. Stubner S, Grohmann R, Engel R et al. Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 (Suppl. 1): S70-S78.
24. Harden CL. Therapeutic safety monitoring: what to look for and when to look for it. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl. 8): S37-S44.
25. Tohen M, Castillo J, Baldessarini RJ, Zarate C Jr, Kando JC. Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: a pharmacoepidemiological study of 2,228 patients at risk. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 413-418
26. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007; 146: 657-665
27. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl* 1996; 60: 23-30.
28. Conley EL, Coley KC, Pollock BG, Dapos SV, Maxwell R, Branch RA. Prevalence and risk of thrombocytopenia with valproic acid: experience at a psychiatric teaching hospital. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1325-1330
29. van Noord C, Straus SM, Sturkenboom MC, Hofman A, Aarnoudse AJ et al. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Feb ;29(1):9-15.
30. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355: 1048-1052.

31. Joffe H, Cohen LS, Suppes T et al. Valproate is associated with new-onset oligomenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1078-1086.
32. Goodwin G, Bowden C, Calabrese J et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 432-441.
33. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 1989; 321:1489-1493.
34. Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 1-7.
35. Messenheimer J, Mullens E, Giorgi L, Young F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf* 1998; 18: 281-296.
36. Bowden CL, Asnis GM, Ginsberg LD, Bentley B, Leadbetter R, White R. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Saf* 2004; 27: 173-184.
37. Rzany B, Correia O, Kelly JP et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet* 1999; 353:2190-2194.
38. Chan HH, Wing Y, Su R, Van Kreveld C, Lee S. A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. *J Affect Disord* 2000; 57: 107-113.
39. Luef GJ, Waldmann M, Sturm W. Valproate therapy and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Neurol*. 2004;55:729-732
40. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, Garcia Rodriguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 71-80. C
41. Pellock JM, Wilder BJ, Deaton R, Sommerville KW. Acute pancreatitis coincident with valproate use: a critical review. *Epilepsia* 2002; 43: 1421-1424.
42. Friedlander AH, Friedlander IK, Marder SR. Bipolar I disorder: psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc*. 2002;133:1209-1217.

## 1.8. Quels sont les effets indésirables somatiques des traitements antidépresseurs ?

Maladie ou problème de santé	Résultats des études	Source
Prise de poids	<p>La majorité des travaux ont mis en évidence un accroissement pondéral associé aux traitements antidépresseurs ; celui-ci peut-être conséquent selon les molécules. Les antidépresseurs tricycliques (ATC), les IMAO, la miansérine et la mirtazapine sont les plus associés à une prise de poids (Niveau 2).</p> <p>Les antidépresseurs des générations suivantes tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) exposent aussi à un gain de poids qui varie selon les produits, ainsi la paroxétine plus que les autres ISRS est susceptible d'être associée à une prise de poids (Niveau 1).</p> <p>Dans la revue de la littérature portant sur des études randomisées, Masand et al ont rapporté que la plupart des antidépresseurs de nouvelle génération sont associés à une prise de poids de 3 à 4 kg après 6 à 12 mois de traitement, avec pour la Mirtazapine la particularité de se manifester précocement (Niveau 1).</p> <p>L'association antidépresseur et antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération exposent significativement à une prise de poids accrue de 4,21 kg+/-1,90 (Niveau 2).</p>	<p>Dodds 2011 (1) Uher 2009 (2) De Hert 2011 (3) Yatham 2002 (4) Anderson 2008 (5) Vanina 2002 (6)</p> <p>Fava 2000 (7)</p> <p>Masand 2002 (8)</p> <p>Seo 2009 (9)</p>
	<p>Dans certains cas, il a été montré que l'antidépresseur peut faire baisser le poids et la graisse abdominale par la réduction de l'anxiété et une régulation du fonctionnement hygiéno-diététique.</p>	Hainer 2006 (10)
Diabète	<p><b>Association antidépresseurs et diabète</b> Brown et al en 2008 ont mis évidence un lien significatif entre le risque de survenue d'un diabète de type 2 et la prise concomitante d'ATC et d'ISRS (OR = 1,89) dans le cadre d'une étude cas-témoin portant sur une population de 2391 sujets présentant une dépression et traités par antidépresseurs (Niveau 3). Les auteurs soulignent que pour interpréter ces résultats, il faut tenir compte du fait que les dépressions des patients nécessitant l'association de deux antidépresseurs sont plus sévères favorisant ainsi le diabète via le surpoids et la sédentarité.</p> <p><b>Antidépresseur au long cours et diabète</b> Une étude de Andersohn et al a examiné l'influence de la durée de l'exposition aux antidépresseurs (ATC et ISRS) sur la survenue d'un diabète et a mis en évidence que sur le long terme le risque diabétogène est accru avec une risque de 3,9 (95 % CI=1,61-7,13) pour une exposition continue aux antidépresseurs moyenne de 3,2 ans. À l'inverse une exposition de plus courte durée ou à posologie minimale n'a pas retrouvé de risque de générer un diabète. (Niveau 3).</p> <p>Une étude de cohorte de Kivimaki et al en 2011 concernant l'association usage d'antidépresseurs et diabète contredit les résultats précédents en concluant à l'absence de lien de causalité significatif (Niveau 2).</p>	<p>Brown 2008 (11)</p> <p>Andersohn 2009 (12)</p> <p>Kivimaki 2011 (13)</p>
Troubles cardio-vasculaires	<p>Le choix des ISRS semble globalement plus sécurisant au sein des populations aux antécédents cardiaques, car ils présentent moins d'effets secondaires cardiaques, contrairement aux ATC dont de nombreux travaux ont documenté un risque accru de survenue d'événements cardiaques indésirables.</p> <p>Les effets cardiaques prédominants sont l'hypotension, une accélération du rythme cardiaque, une altération de la conduction cardiaque et une réduction de la contractilité cardiaque (Niveau 4).</p> <p>L'allongement de l'intervalle Qtc en raison du risque de survenue de torsade de pointe, de fibrillation voire de mort subite est l'objet d'une attention importante sur l'ECG des patients sous psychotropes.</p> <p>La fréquence d'un allongement de l'intervalle QTc, à partir d'une valeur supérieure à 456 ms, chez les patients présentant des troubles psychiatriques est estimé à 8 % (40 patients sur 495 dont 11 % des patients sous ATC). L'exposition aux ATC en accroît le risque avec un odds ratio de 4,4 (1,6-12,1) (Niveau 4). Le risque de mort subite d'origine cardiaque chez des patients sous ATC est dose-dépendant.</p>	<p>Sowden 2009 (14) Khawaja 2009 (15) Cohen 2000 (16)</p> <p>Reilly 2000 (17) Alvarez 2010 (18)</p>

	<p>D'autres modifications des propriétés électrophysiologiques du cœur montrent à l'ECG un allongement de l'espace P-R, un élargissement du complexe QRS (proportionnel à la posologie), une prolongation de l'intervalle QT et parfois des altérations des phases terminales sous forme d'un aplatissement ou d'une inversion de l'onde T et d'un sous-décalage du segment S-T. Ces effets sont surtout marqués lors d'intoxications aiguës.</p> <p>Des effets inotropes négatifs sont aussi attribués aux ATC et des cas de décompensation cardiaque aiguë ont été décrits chez des patients porteurs d'une affection cardiaque traités préexistante au traitement par ATC (Niveau 4).</p> <p>Les troubles électrolytiques conséquence des antidépresseurs peuvent aussi augmenter le risque d'arythmies (Niveau 4).</p> <p><b>ISRS</b></p> <p>Les ISRS ont également mais moins fréquemment été associés à des cas de torsades de pointes. 20 cas associés à la fluoxétine dont un décès ont été rapportés par l'OMS dans le cadre de la surveillance des effets indésirables médicamenteux entre 1983 et 1999.</p> <p>En 2011 l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) en accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) a recommandé de modifier les pratiques de prescriptions :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- citalopram à 40 mg dose maximale par jour (adulte de moins de 65 ans) abaissée à 20 mg par jour en cas d'insuffisance hépatique</li> <li>- escitalopram à 20 mg dose maximale par jour (adulte de moins de 65 ans), abaissée à 10 mg par jour en cas d'insuffisance hépatique</li> </ul> <p>Elle a contre-indiqué ces ISRS d'une part, chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT et d'autre part en co-administration avec d'autres médicaments connus pour induire des allongements de l'intervalle QT.</p>	<p>Khawaja (15) Reilly 2000 (17)</p> <p>Dodd 2011 (1) Yap 2003 (19)</p>
<p><b>Hépatotoxicité</b></p>	<p>De nombreux antidépresseurs perturbent les fonctions hépatiques. Les antidépresseurs classiques IMAO et ATC sont associés à un plus haut potentiel d'hépatotoxicité mais peu fréquents (Niveau 4).</p> <p>Les modifications des transaminases ont rarement été rapportées pour les ISRS et autres antidépresseurs plus récents.</p> <p>Faire la part de ce qui revient à d'autres facteurs associés est complexe, l'hépatotoxicité des antidépresseurs constituant le plus souvent une réaction indésirable idiosyncrasique de faible prévalence et se manifestant par une élévation des ALAT parfois accompagnée d'ictères.</p> <p>Les conséquences des perturbations hépatiques induites par un antidépresseur peuvent aller de simples et asymptomatiques élévations biologiques à de graves hépatites avec une issue fatale. Il est difficile de savoir si l'utilisation d'antidépresseurs peut aggraver une maladie hépatique pré-existante au traitement, d'autant que des troubles hépatiques peuvent modifier la pharmacocinétique de certains antidépresseurs et cela conduisant à ajuster les doses.</p> <p>L'hépatotoxicité secondaire aux antidépresseurs survient dans les premiers mois du traitement. Les élévations des transaminases reviennent généralement à des niveaux normaux après l'arrêt du traitement. (Niveau 4).</p> <p>Le dosage des transaminases est recommandé avant de commencer un traitement par l'agomélatine, en raison de leur élévation documentée par plusieurs études comparatives et les recommandations de l'Agence Européenne du Médicament et en France par la Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (18 novembre 2009).</p> <p>Après une réaction hépatotoxique, si un antidépresseur est à nouveau administré, les transaminases doivent être surveillées de près et le traitement arrêté si leur taux est de 3 fois supérieure aux valeurs normales, si le taux de bilirubine augmente, ou si des symptômes de dysfonctionnement hépatique sont présents. Après l'arrêt du médicament, la surveillance doit être poursuivie jusqu'à normalisation.</p>	<p>Lucena 2003 (20)</p> <p>Dodd 2011 (1)</p> <p>Lucena 2003 (20) Dodd 2011 (1) Stahl 2010 (21)</p> <p>McAllister-Williams 2010 (22)</p> <p>Dodd 2011 (1)</p>

<b>Hyponatrémie</b>	Les ISRS et d'autres antidépresseurs ont été signalés pour favoriser une hyponatrémie, celle-ci doit être suspectée si un patient devient confus ou développe un état délirant franc après le début d'un traitement antidépresseur. L'hyponatrémie peut expliquer l'altération clinique soudaine de la personne sans autres motifs apparents.	Dodd 2011 (1)
<b>Troubles hématologiques</b>	<p>Les antidépresseurs peuvent avoir un retentissement hématologique, mais cela reste assez rare, comparé aux antipsychotiques.</p> <p>Ainsi sur une population de 122 562 patients la perturbation de la lignée leucocytaire attribuée aux antidépresseurs représentait 0,01 %, proportion la plus faible comparé aux autres psychotropes, soit 0,14 % pour la carbamazépine et 0,18 % pour la clozapine (Niveau 4).</p> <p>L'agranulocytose induite par les antidépresseurs nouvelles générations reste encore plus rare que celle qui a été rapportée avec les ATC (Niveau 4).</p> <p>La littérature globalement se réduit essentiellement à quelques cas rapportés.</p> <p>Des cas de neutropénies ont aussi été signalés sous miansérine ou mirtazapine, ainsi que quelques cas de thrombocytopénie induits par le citalopram.</p>	<p>Stubner 2004 (23)</p> <p>Mago 2008 (24)</p> <p>Civalier 2009 (25) Andersohn, konzen 2009 (26)</p>
<b>Ostéoporose</b>	<p>Un certain nombre de données récentes indique que les ISRS peuvent réduire la densité minérale osseuse. La sérotonine a un rôle clé au niveau des cellules osseuses et influence le métabolisme osseux. Williams et al. ont montré une perte de 6,2 % de la densité minérale osseuse sous traitement par ISRS (Niveau 4).</p> <p>L'impact de la perte osseuse expose à un risque accru de 20 % de fracture. Une méta-analyse a montré un risque accru de 33 % de fractures avec les ISRS par rapport aux autres antidépresseurs ainsi qu'un risque relatif de fractures de 1,60 pour les antidépresseurs par rapport à la population générale. (Niveau 4).</p>	<p>Williams 2008 (27)</p> <p>Takkouche 2007 (28)</p>
<b>Troubles sexuels</b>	<p>Les antidépresseurs, à l'exception de la mirtazapine, se compliquent d'un dysfonctionnement sexuel ou l'exacerbent fréquemment s'il préexiste, cela survient chez environ 40-50 % des patients.</p> <p>Les dysfonctionnements sexuels ont été rapportés avec toutes les classes d'antidépresseurs, mais à des taux plus élevés sous ISRS (Niveau 4).</p>	<p>Clayton 2002 (29) Montejo 2001 (30) Gregorian 2002 (31)</p>
<b>Pathologies dentaires</b>	Les antidépresseurs dont les ATC très anticholinergiques, mais aussi les ISRS s'accompagnent de xerostomie ou sécheresse buccale qui non seulement entraînent un inconfort buccal mais peuvent aussi exposer à des pathologies dentaires telles que les caries, les parodontopathies, glossites ou stomatites (Niveau 4).	Friedlander 2002 (32)

## Bibliographie du chapitre 1.8

1. Dodd S, Malhi GS, Tiller J, et al. A consensus statement for safety monitoring guidelines of treatments for major depressive disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2011; 45:712 - 725
2. Uher R, Farmer A, Henigsberg N et al. Adverse reactions to antidepressants. *Br J Psychiatry* 2009; 195:202 - 210.
3. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndeti DM, Newcomer JW, Uwakwe R, Asai I, Möller HJ, Gautam S, Detraux J, Correll CU. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry*. 2011 Jun;10(2):138-51
4. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, Sharma V, Silverstone P, Alda M, Baruch P, Beaulieu S, Daigneault A, Milev R, Young LT, Ravindran A, Schaffer A, Connolly M, Gorman CP. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord*. 2005;7 Suppl 3:5-69.
5. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC et al Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology* 22(4) (2008) 343-396
6. Vanina Y, Podolskaya A, Sedky K. et al Body weight changes associated with psychopharmacology. *Psychiatr Serv*. 2002;53:842-847
7. Fava M, Judge R, Hoog SL. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:863-867.
8. Masand PS, Gupta S. Long-term side effects of newer-generation antidepressants: SSRIS, venlafaxine, nefazodone, bupropion, and mirtazapine. *Ann Clin Psychiatry* 14: 175-182, 2002.
9. Seo HJ, Jung YE, Woo YS, Jun TY, Chae JH, Bahk WM. Effect of augmented atypical antipsychotics on weight change in patients with major depressive disorder in a naturalistic setting. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24:135 - 143.
10. Hainer V, Kabrnova K, Aldhoon B, Kunesova M, Wagenknecht M. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibition and eating behavior. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083:252 - 269.
11. Brown LC, Majumdar SR, Johnson JA. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:61-7.
12. Andersohn F, Schade R, Suissa S. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry*. 2009;166:591-598.
13. Kivimäki M, Batty GD, Jokela M, Ebmeier KP, Vahtera J, et al. Antidepressant medication use and risk of hyperglycemia and diabetes mellitus: a noncausal association? *Biol Psychiatry*. 2011 Nov 15; 70(10):978-84.
14. Sowden GL, Huffman JC. The impact of mental illness on cardiac outcomes: a review for the cardiologist. *Int J Cardiol*. 2009;132:30-37.
15. Khawaja IS, Westermeyer JJ, Gajwani P. Depression and coronary artery disease: the association, mechanisms, and therapeutic implications. *Psychiatry*. 2009;6:38-51.
16. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med*. 2000;108:2-8.
17. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355:1048 - 1052.
18. Alvarez PA, Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf*. 2010;5:97-104.
19. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89:1363 - 1372.
20. Lucena MI, Carvajal A, Andrade RJ, Velasco A. Antidepressant-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2:249 - 262.
21. Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, Caputo A, Shah A, Post A. agomelatine in the treatment of major depressive Disorder: An 8-Week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. 2010. *J. Clin. Psychiatry*. 2010 May;71(5):616-26
22. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Haddad PM, Bazire S. The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine. *Hum Psychopharmacol* 2010 25:95 - 102.
23. Stubner S, Grohmann R, Engel R et al. Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 (Suppl. 1): S70-S78.
24. Mago R, Mahajan R, Thase ME. Medically serious adverse effects of newer antidepressants. *Curr Psychiatry Rep* 2008; 10:249- 257.
25. Civalier KA, Krahn LE, Agrwal N. Repeated episodes of neutropenia triggered by mirtazapine. *Psychosomatics* 2009; 50:299- 300.
26. Andersohn F, Konzen C, Bronder E, Klimpel A, Garbe E. Citalopram-induced bleeding due to severe thrombocytopenia. *Psychosomatics* 2009; 50:297 - 298.
27. Williams LJ, Henry MJ, Berk M, Dodd S, Jacka FN, Kotowicz MA, Nicholson GC, Pasco JA. Selective serotonin reuptake inhibitor use and bone mineral density in women with a history of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23:84 - 87.
28. Takkouche B, Montes-Martínez A, Gill SS. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf*. 2007;30:171-184.
29. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:357-366.
30. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:10-21.

31. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1577-1589.
32. Friedlander AH, Friedlander IK, Marder SR. Bipolar I disorder: psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc.* 2002;133:1209-1217.

## Conclusion

De nombreuses comorbidités somatiques grèvent le pronostic évolutif que ce soit en terme d'invalidité, de stigmatisation voire de surmortalité tant dans les troubles schizophréniques que bipolaires. Les mécanismes impliqués sont complexes car multifactoriels et ils restent globalement à élucider. Toutefois un certain nombre de facteurs de risque peuvent être dépistés et bénéficier de mesures de prévention qu'il s'agisse de comorbidités somatique comme par exemple le syndrome métabolique, d'effets indésirables des psychotropes ou du mode de vie de la personne. Il est donc important de suivre les patients sur le plan somatique et de les orienter le plus tôt possible en cas d'identification d'une pathologie somatique.





## 1.9. Troubles psychiatriques sévères et conduites addictives

Les troubles mentaux sévères, essentiellement troubles bipolaires et schizophréniques, sont générateurs d'importantes souffrances qui peuvent elles-mêmes être accentuées par la consommation simultanée de drogues ou d'alcool, fréquente. Recherche d'un apaisement, vulnérabilité partagée ou trouble psychiatrique secondaire à une dépendance préalable : dans tous les cas, la co-existence des 2 troubles a un impact pronostic majeur pour chacun des troubles. Si la psychiatrie a pu avoir tendance à banaliser et reléguer au second plan les conduites addictives, leurs conséquences cliniques et l'accroissement de la littérature explorant cette coexistence modifient progressivement le cadre de prise en charge de ces patients.

### 1.9.1. Epidémiologie des conduites addictives chez les patients présentant un trouble schizophrénique ou bipolaire

Entre 1 et 3 % de la population générale présenterait une co-occurrence d'un trouble mental et d'un trouble lié à l'usage de substances (14). Dans une vaste enquête épidémiologique réalisée en population générale en Grande-Bretagne dans les années 90, Farrell et al. (7) ont pu estimer les prévalences de comorbidités psychiatriques en fonction d'éventuelles conduites addictives. Les critères diagnostics étaient ceux de la CIM-10 (Clinical Interview Schedule-Revised) et les troubles étaient évalués sur les 12 derniers mois. Les auteurs retrouvaient un lien significatif net entre dépendance au tabac, à l'alcool ou aux drogues et la présence d'autres troubles psychiatriques, mais aussi un lien entre dépendance et nombre de troubles psychiatriques présentés. La prévalence des troubles psychiatriques était de 12% chez les sujets non-dépendants, 22 % chez les sujets dépendants à la nicotine, 30 % chez les sujets alcool-dépendants et 45% chez les sujets dépendants aux drogues illicites.

Il est estimé qu'environ 20 % des sujets présentant une consommation problématique d'alcool et 26 % des sujets dépendants à l'alcool auraient présenté un trouble de l'humeur à un moment quelconque de leur vie. Ces chiffres sont comparables pour les troubles anxieux. L'odds-ratio de présenter un trouble dépressif ou anxieux comorbide d'une dépendance à l'alcool serait de 4 comparativement aux sujets non-dépendants. Environ 35 % des sujets dépendants aux drogues auraient présenté un trouble de l'humeur à un moment quelconque de leur vie et 45 % un trouble anxieux. Les prévalences de comorbidité psychiatriques augmentent avec la sévérité de l'usage et chez les sujets dépendants aux drogues (vs. usage simple) (14).

Dans la considérable enquête épidémiologique NESARC (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions), réalisée en 2 vagues successives auprès de 43 093 personnes (2001-2002) puis de 34 653 personnes (2004-2005) aux USA, et reprenant les critères diagnostiques du DSM-IV, une évaluation affinée des comorbidités psychiatriques et addictives a pu être réalisée. Les sujets dépendants aux drogues présentaient un risque significativement plus élevé d'avoir présenté au cours des 12 derniers mois un trouble de l'humeur quel qu'il soit (OR=3.3 (95 % IC, 1.9-5.6)), et en particulier une dysthymie (OR=2.8 (95 % IC, 1.2-6.7)), un épisode dépressif majeur (OR=2.2 (95 % IC, 1.2-4.1)) ou surtout un trouble bipolaire de type 1 (OR=4.2 (95 % IC, 2.1-8.4)) mais également un trouble anxieux (OR=1.9 (95 % IC, 1.1-3.2)) (2). Les sujets dépendants à l'alcool présentaient eux un risque significativement plus élevé d'avoir présenté au cours des 12 derniers un trouble de l'humeur quel qu'il soit (OR=1.7 (95 % IC, 1.2-2.3)), et en particulier un trouble bipolaire de type 1 (OR=1.9 (95 % IC, 1.1-3.0)), un trouble bipolaire de type 2 (OR=2.0 (95 % IC, 1.2-3.4)) mais également un trouble anxieux (OR=1.5 (95 % IC, 1.2-2.0)) (10). Dans la même enquête NESARC, la présence d'un trouble schizophrénique ou d'un autre trouble psychotique était associée à un risque beaucoup plus élevé de présenter une dépendance à l'alcool (OR=4.4 (95 % IC, 3.3-5.9)) ou aux drogues illicites (OR=8.3 (95 % IC, 5.5-12.5)) (20). Jusqu'à 70 à 80 % des patients schizophrènes présenteraient un trouble lié à l'usage de substance (alcool ou drogues) au cours de leur vie (33). Mais ce sont les troubles bipolaires qui présentent les comorbidités addictives les plus fréquentes (30). Dans le cadre d'une étude transversale réalisée auprès de patients schizophrènes et bipolaires norvégiens, Ringen et al. (26) trouvaient chez les patients bipolaires un usage plus fréquent d'alcool et un usage de cannabis isolé également plus fréquent que chez les patients schizophrènes alors que chez ces derniers, l'usage de drogues était plus fréquent, en particulier de cannabis et de stimulants (amphétamines et/ou cocaïne) ainsi que le poly-usage de drogues.

### 1.9.2. Impact de la comorbidité

La co-existence d'un trouble addictif et d'un trouble psychiatrique est constamment associée à une sévérité plus marquée des 2 troubles et leur persistance dans le temps (17). Chez les patients bipolaires, la coexistence d'un trouble lié à la consommation de substances psychoactives est associée à une évolution plus sévère du trouble, notamment un déclenchement plus précoce, des décompensations plus fréquentes, plus de complications anxieuses, des comportements agressifs, plus de problèmes légaux et de suicides (30). Au cours de processus schizophréniques, l'existence d'un trouble lié à l'usage de substances est associée à une symptomatologie "positive" plus marquée que ceux qui en sont indemnes mais peut être moins de symptômes négatifs, une moins bonne qualité de vie, plus de tentatives de suicide, des hospitalisations plus fréquentes (33). Il existerait de plus une corrélation entre la quantité de drogues illicites consommées et l'intensité des symptômes schizophréniques présentés, qu'ils soient "positifs" ou "négatifs" (27).

Il existe très peu d'études différenciant l'impact des drogues en dehors du tabac et peut être du cannabis. En ce qui concerne le tabac, une association existe avec les troubles anxieux et surtout les troubles dépressifs (9). Dans le cas des troubles dépressifs, il s'agit probablement d'un partage de vulnérabilité avec le tabagisme (16). Le tabagisme est par ailleurs associé au risque suicidaire en particulier chez les femmes, de manière dose-dépendante, le risque persistant de manière significative dans certaines études chez les ex-fumeurs

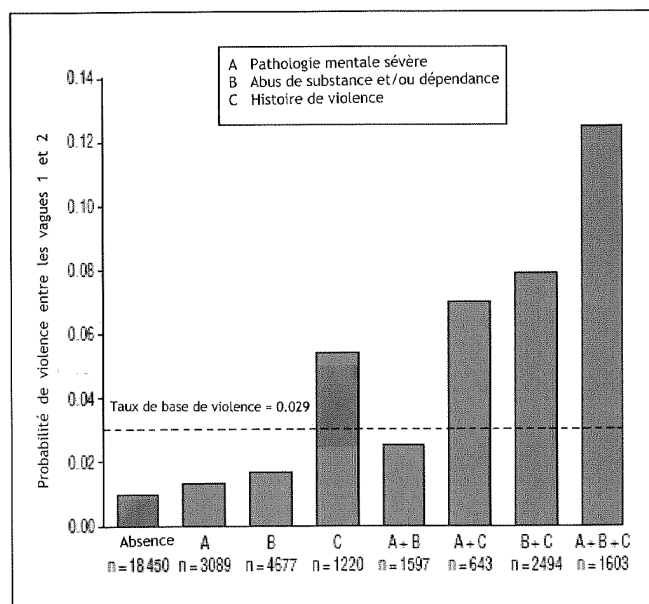
comparativement à ceux n'ayant jamais fumé (31). Le cannabis, depuis l'étude princeps de Zammit (34), apparaît de plus en plus comme un facteur de risque direct de développer une schizophrénie. Les études montrent un risque relatif global multiplié par 2 de schizophrénie par la prise de cannabis, avec un effet dose-réponse. La précocité de l'usage (<15 ans) augmenterait aussi le risque de développer un trouble schizophrénique (29).

### 1.9.3. Comorbidité et exposition au VIH - VHC

La prévalence de l'hépatite C parmi les patients atteints de troubles psychiatriques chroniques se situe entre 6.8 % et 8.5 % (4 ; 28). Elle est donc largement supérieure à celle en population générale (0,84 % en France). Celle du VIH serait également plus élevée, mais avec des chiffres très variables d'une étude à l'autre (21). Une étude réalisée en Belgique auprès de 595 patients présentant un trouble schizophrénique ou schizoaffectif ne retrouvait cependant pas de différence significative avec les chiffres en population générale (3). Ces prévalences, a priori plus élevées, s'expliquent en grande partie par des pratiques à risques plus fréquentes, surtout liées à l'usage de drogue. L'alcool apparaît comme un facteur de risque mais de manière indirecte, sans doute en accroissant les pratiques à risque lors de l'usage de drogues (21). L'usage de drogues et/ou d'alcool est également associé à des rapports sexuels plus souvent non protégés et/ou avec des partenaires multiples chez les sujets présentant des troubles mentaux sévères (21).

### 1.9.4. Comorbidité et violence

La présence d'une addiction associée à un trouble schizophrénique ou globalement un trouble mental qualifié de "sévère" accroît significativement le risque de violence hétéro-agressive, quel que soit la population étudiée et le type de violence considéré. Bien que moins d'études spécifiques existent chez les sujets bipolaires, un tel lien apparaît également plus que probable dans cette population de patients. Cependant, une grande partie de l'excès de violence observé est attribuable aux conduites addictives plus qu'aux troubles mentaux per se. L'enquête NESARC montre que les troubles psychiatriques isolés ne sont pas prédictifs de la survenue d'acte de violence alors que la comorbidité l'est clairement (5).



Probabilité prédictive de présenter un comportement violent entre les 2 vagues de l'enquête NESARC selon l'existence d'un trouble mental sévère, d'un abus ou une dépendance à une substance et un passé de violence. Tiré de Elbogen et al. 2009

Il apparaît même que chez les patients bipolaires, après ajustement pour les conduites addictives et sur la fratrie indemne de troubles, l'excès de violence n'apparaît plus significativement différent (8).

Parmi les substances consommées, si l'alcool est très fréquemment identifié comme une consommation à risque pour l'émergence de violences chez les sujets présentant des troubles psychiatriques sévères, les stimulants lorsqu'ils sont consommés pourraient être à l'origine de plus de violences que l'alcool (22).

### 1.9.5. Repérage des conduites addictives

Les conduites addictives paraissent importantes à identifier chez les patients présentant des troubles psychiatriques sévères en raison des conséquences de la comorbidité et de son coût social. Elles sont cependant largement sous-estimées et globalement peu prises en charge (32).

La majorité des outils de dépistage actuellement utilisés sont peu adaptés aux difficultés que rencontrent les patients présentant des troubles psychiatriques sévères. Ils leur manque le plus souvent au moins l'une des caractéristiques suivantes : être simple et rapide à faire passer, être validés chez les patients présentant des troubles psychiatriques, être en mesure d'identifier les difficultés relatives à l'usage de drogues illicites sans interférences avec ceux liés à l'usage d'alcool et évaluer les problèmes liés à l'usage de drogues sur une

période de dépistage adéquate (12 dernier mois) (32). Il pourrait être ajoutée la nécessité d'une évaluation adaptée des conséquences sociales de l'usage de substances chez des patients le plus souvent déjà handicapés socialement par leurs troubles mentaux. De plus, il est fort possible que les seuils de sensibilité au-delà desquels des conséquences de l'usage de substances puissent apparaître sont inadaptés, les patients présentant des troubles psychiatriques sévères étant sans doute plus vulnérables aux effets de l'alcool ou des drogues illicites.

### 1.9.6. Prise en charge et prévention

La précocité de l'usage des drogues ou de l'alcool est facteur de mauvais pronostic quant au développement d'une dépendance ultérieure ou la survenue de complication/comorbidités psychiatriques. Débuter une consommation excessive d'alcool ou de cannabis n'a pas les mêmes conséquences à 13 ans et à 17 ans. Ceci se vérifie malheureusement cliniquement tous les jours. Cependant, il est difficile d'établir si en définitive, ce facteur pronostic est la conséquence d'une vulnérabilité particulière à l'adolescence, par exemple neurologique ou neuro-développementale, ou si elle traduit simplement une quantité cumulée de consommation de drogues ou d'alcool plus importante du fait de la précocité de l'usage (29). La prévention primaire est devenue une priorité de santé publique ainsi que la prévention de l'usage excessif, avec notamment la mise en place des consultations jeunes consommateurs en 2004. Le repérage des plus vulnérables est évidemment une priorité, afin de prévenir l'installation d'une comorbidité et ses conséquences en terme de pronostic. Cependant, la précocité de l'usage pourrait ne représenter qu'un marqueur d'une vulnérabilité en grande partie génétique, sur laquelle la prévention pourrait n'avoir que peu d'impact (8). La prévention primaire et secondaire de l'abus/dépendance de substances chez les patients présentant un trouble bipolaire ou schizophrénique constitue également une stratégie centrale dans la réduction de l'incidence de la violence dans cette population. Elle constitue également une stratégie de prévention de l'incidence du suicide chez ces patients (12).

Chez les sujets présentant une conduite addictive comorbide d'un trouble psychotique, la motivation au changement est moins importante, les ruptures thérapeutiques plus fréquentes et les progrès plus lents que chez les sujets présentant une conduite addictive isolée. Des besoins élémentaires doivent souvent être considérés en priorité comme l'hébergement, un revenu minimum ou tout simplement la restauration de liens relationnels et sociaux (12). C'est le modèle dit de traitement "intégré" qui est préconisé chez ces patients, c'est à dire de prise en charge simultanée dans un même espace de temps et de lieu du trouble psychotique et des conduites addictives. Il est préféré aux modèles "séquentiels" (prise en charge d'un trouble puis dans un second temps de l'autre) ou "parallèles" (prise en charge simultanée mais dans 2 structures indépendantes) (5 ; 35). L'objectif est de proposer au patient des soins prodigués par une seule équipe en mesure de répondre à l'ensemble de ses besoins. Ces interventions combinent à des degrés divers pharmacothérapie, intervention psychosociale, thérapies cognitivo-comportementales, entretien motivationnel, sur un plan individuel mais aussi collectif, prise en charge résidentielle, soutien familial (18). Une revue Cochrane de 2010 ne permet cependant pas de conclure sur la supériorité d'un type de traitement psychosocial sur un autre (1) chez ces patients. D'un point de vue pharmacologique, les patients comorbides sont habituellement exclus des essais thérapeutiques conduits par l'industrie pharmaceutique, limitant les données disponibles à des études portant le plus souvent sur des effectifs limités et rarement contrôlées.

Chez les patients présentant un trouble schizophrénique, les antipsychotiques classiques aggraveraient les conduites addictives, augmenteraient les effets extrapyramidaux et favoriseraient l'hypodopaminergie. Les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération seraient beaucoup plus efficaces dans le traitement de la comorbidité, en particulier la clozapine, l'olanzapine et la risperidone. La clozapine serait la plus efficace pour réduire la consommation d'alcool, de cannabis et de cocaïne chez les patients souffrant d'un trouble schizophrénique (18 ; 15). Il existe extrêmement peu d'études portant sur l'efficacité des thérapeutiques bénéficiant d'une AMM pour le traitement de l'alcoolisme chez les sujets schizophrènes. Elles concluent que le disulfiram et la naltrexone pourraient être des traitements également efficaces chez ces patients (18). Les preuves sont beaucoup plus importantes en ce qui concerne le traitement de la dépendance aux opiacés. Les traitements de substitution jouent ici un rôle majeur (buprénorphine haut dosage, méthadone). La méthadone doit être prescrite à des posologies parfois supérieures chez les sujets comorbides (19). Une attention particulière doit être donnée aux interactions avec les antipsychotiques et aux effets endocriniens pour la méthadone. Rappels que la méthadone est contre-indiquée avec le sultopride et la naltrexone, et son association déconseillée avec amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, sulpiride, thioridazine, tiapride, véralipride, en raison des risques d'allongement de l'espace QT et de torsade de pointe. En cas d'antécédent ou de risque particulier, le recours à la buprénorphine peut être nécessaire. Un ECG peut être préconisé en cas de doute, de terrain particulier ou d'association médicamenteuse indispensable.

Dans les rares études réalisées chez les sujets présentant des conduites addictives comorbides de troubles de l'humeur, si le traitement spécifique des troubles de l'humeur permet parfois, mais pas toujours leur rémission, il n'a souvent pas d'impact sur les conduites addictives. Lors de prescriptions de thymorégulateurs chez les patients bipolaires ou d'antidépresseurs chez les sujets présentant un épisode dépressif caractérisé la consommation d'alcool ou de drogues illicites est inchangée ou seulement faiblement réduite, entravant parfois la guérison du trouble de l'humeur. L'acamprosate ou la naltrexone n'ont jusqu'à ce jour pas fait preuve de leur efficacité à réduire la consommation excessive d'alcool de sujets bipolaires, contrairement au valproate (24). Les traitements antidépresseurs (tricycliques et inhibiteurs de recapture de sérotonine - IRS) pourraient réduire la symptomatologie dépressive de sujets présentant une dépression caractérisée un usage de

drogues ou d'alcool (23). Chez les sujets présentant un épisode dépressif traité par IRS, l'adjonction de naltrexone pourrait par contre permettre une réduction de la consommation d'alcool (25).

Les ressources pharmacologiques sont donc pour l'instant globalement limitées dans la réduction des conduites addictives chez les sujets présentant également un trouble mental sévère. Le modèle de prise en charge plébiscité est celui du traitement intégré, offrant dans une même unité de temps et d'équipe une prise en charge globale. Ce modèle est coûteux et quasi-inexistant en France. Celui disponible est plutôt celui du traitement parallèle : institution psychiatrique pour les troubles mentaux sévères et en parallèle CSAPA ou structure d'addictologie hospitalière pour les conduites addictives. Certains établissements psychiatriques disposent par ailleurs d'équipes de liaison en addictologie qui interviennent le plus souvent uniquement lors des épisodes d'hospitalisations et pas dans les suivis au long cours. Le dépistage précoce des conduites addictives et leur prévention chez les sujets vulnérables sur un plan psychiatrique, le repérage systématique et la prise en charge lors des suivis ou des épisodes d'hospitalisation sont essentiels et peuvent conditionner le pronostic du trouble mental. La coordination entre les structures et les intervenants est ici essentielle, ainsi que l'hébergement, des ressources minimales et des interventions visant à la réinsertion et touchant la famille lorsqu'elle est mobilisable. Mais comme le soulignent certains auteurs, il ne faut pas hésiter à faire preuve de créativité dans les dispositifs de prise en charge avec ces patients.

## Bibliographie du chapitre 1.9

1. Cleary, M., G. Hunt, et al. (2008). "Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse." *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD001088.
2. Compton, W. M., Y. F. Thomas, et al. (2007). "Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV drug abuse and dependence in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions." *Arch Gen Psychiatry* 64(5): 566-576.
3. De Hert, M., M. Wampers, et al. (2009). "Prevalence of HIV and hepatitis C infection among patients with schizophrenia." *Schizophr Res* 108(1-3): 307-308.
4. Dinwiddie, S. H., L. Shicker, et al. (2003). "Prevalence of hepatitis C among psychiatric patients in the public sector." *Am J Psychiatry* 160(1): 172-174.
5. Drake, R. E., C. Mercer-McFadden, et al. (1998). "Review of integrated mental health and substance abuse treatment for patients with dual disorders." *Schizophr Bull* 24(4): 589-608.
6. Elbogen EB, Johnson SC. The intricate link between violence and mental disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66(2):152-61.
7. Farrell, M., S. Howes, et al. (2001). "Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity. Results of a national household survey." *Br J Psychiatry* 179: 432-437.
8. Fazel, S., P. Lichtenstein, et al. (2010). "Bipolar disorder and violent crime: time at risk reanalysis." *Arch Gen Psychiatry* 67(12): 1325-1326.
9. Goodwin, R. D., M. J. Zvolensky, et al. (2012). "Mental disorders and cigarette use among adults in the United States." *Am J Addict* 21(5): 416-423.
10. Gorwood, Ph. (2011). Facteurs influençant l'âge de début dans les maladies psychiatriques - In : M Leboyer, Age et mode de début des maladies psychiatriques : perspectives cliniques, étiologiques et thérapeutiques, Elsevier Masson, Paris.
11. Hasin, D. S., F. S. Stinson, et al. (2007). "Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions." *Arch Gen Psychiatry* 64(7): 830-842.
12. Hawton, K., L. Sutton, et al. (2005). "Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors." *Br J Psychiatry* 187: 9-20.
13. Horsfall, J., M. Cleary, et al. (2009). "Psychosocial treatments for people with co-occurring severe mental illnesses and substance use disorders (dual diagnosis): a review of empirical evidence." *Harv Rev Psychiatry* 17(1): 24-34.
14. Jane-Llopis, E. and I. Matytsina (2006). "Mental health and alcohol, drugs and tobacco: a review of the comorbidity between mental disorders and the use of alcohol, tobacco and illicit drugs." *Drug Alcohol Rev* 25(6): 515-536.
15. Kelly, T. M., D. C. Daley, et al. (2012). "Treatment of substance abusing patients with comorbid psychiatric disorders." *Addict Behav* 37(1): 11-24.
16. Kendler, K. S., M. C. Neale, et al. (1993). "Smoking and major depression. A causal analysis." *Arch Gen Psychiatry* 50(1): 36-43.
17. Kessler, R. C. (2004). "The epidemiology of dual diagnosis." *Biol Psychiatry* 56(10): 730-737.
18. Lubman, D. I., J. A. King, et al. (2010). "Treating comorbid substance use disorders in schizophrenia." *Int Rev Psychiatry* 22(2): 191-201.
19. Maremmani, I., O. Zolesi, et al. (2000). "Methadone dose and retention during treatment of heroin addicts with Axis I psychiatric comorbidity." *J Addict Dis* 19(2): 29-41.
20. McMillan, K. A., M. W. Enns, et al. (2009). "Comorbidity of Axis I and II mental disorders with schizophrenia and psychotic disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions." *Can J Psychiatry* 54(7): 477-486.
21. Meade, C. S. and K. J. Sikkema (2005). "HIV risk behavior among adults with severe mental illness: a systematic review." *Clin Psychol Rev* 25(4): 433-457.
22. Miles, H., S. Johnson, et al. (2003). "Characteristics of subgroups of individuals with psychotic illness and a comorbid substance use disorder." *Psychiatr Serv* 54(4): 554-561.
23. Nunes, E. V. and F. R. Levin (2004). "Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis." *JAMA* 291(15): 1887-1896.
24. Pettinati, H. M., C. P. O'Brien, et al. (2013). "Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target." *Am J Psychiatry* 170(1): 23-30.
25. Pettinati, H. M., D. W. Oslin, et al. (2010). "A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence." *Am J Psychiatry* 167(6): 668-675.
26. Ringen, P. A., T. V. Lagerberg, et al. (2008). "Differences in prevalence and patterns of substance use in schizophrenia and bipolar disorder." *Psychol Med* 38(9): 1241-1249.
27. Ringen, P. A., I. Melle, et al. (2008). "The level of illicit drug use is related to symptoms and premorbid functioning in severe mental illness." *Acta Psychiatr Scand* 118(4): 297-304.
28. Schaefer, M., A. Hinzpeter, et al. (2007). "Hepatitis C treatment in "difficult-to-treat" psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects." *Hepatology* 46(4): 991-998.
29. Schürhoff, F. (2011). Facteurs de risque dans les psychoses : synthèse et hypothèses - In : Facteurs de risque des psychoses : identifier, comprendre, prévenir, M Leboyer, Elsevier Masson, Paris.
30. Swann, A. C. (2010). "The strong relationship between bipolar and substance-use disorder." *Ann N Y Acad Sci* 1187: 276-293.

31. Tanskanen, A., H. Viinamaki, et al. (1998). "Smoking and suicidality among psychiatric patients." *Am J Psychiatry* 155(1): 129-130.
32. Tiet, Q. Q., J. W. Finney, et al. (2008). "Screening psychiatric patients for illicit drug use disorders and problems." *Clin Psychol Rev* 28(4): 578-591.
33. Westermeyer, J. (2006). "Comorbid schizophrenia and substance abuse: a review of epidemiology and course." *Am J Addict* 15(5): 345-355.
34. Zammit, S., P. Allebeck, et al. (2002). "Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study." *BMJ* 325(7374): 1199.
35. Ziedonis, D. M., D. Smelson, et al. (2005). "Improving the care of individuals with schizophrenia and substance use disorders: consensus recommendations." *J Psychiatr Pract* 11(5): 315-339.



## Chapitre 2 - Modalités de prise en charge des troubles somatiques

### Introduction

Depuis longtemps, la santé physique des patients souffrant d'une pathologie mentale a souvent été ignorée. Quelles que soient les raisons qui sous-tendent cette indifférence au corps de celui qui souffre dans son esprit, ce corps manque de soins. L'épidémiologie a permis de mieux réaliser l'importance des associations comorbides entre troubles psychiatriques et troubles organiques. Ainsi la mortalité des personnes atteintes de pathologie mentale comme la dépression, le trouble bipolaire et la schizophrénie est 2 à 3 fois plus élevée que celle de la population générale (49), en raison principalement des maladies associées parmi lesquelles les maladies cardio-vasculaires figurent en tête (6-10, 32, 33,44-47). Par ailleurs, les facteurs de risque cardio-vasculaire comme le diabète, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le tabagisme et l'obésité affichent une prévalence élevée. De plus, un nombre croissant de travaux indiquent que les traitements antipsychotiques classiques, antidépresseurs et thymorégulateurs peuvent aggraver le profil de risque cardio-vasculaire (3, 4, 6, 23, 24, 31,37, 38, 52-54, 56, 58, 59, 61).

Cette comorbidité n'est pas sans implication car elle péjore le pronostic de ces deux types de pathologies, rendant plus complexe la prise en charge thérapeutique.

### 2.1. Personnes à risque cardio-vasculaire

On a déjà évoqué le fait que les personnes atteintes de pathologie mentale : trouble bipolaire ou schizophrénie, présentent une mortalité cardio-vasculaire plus élevée par rapport à la population générale. (18) La cause est multifactorielle et comprend les facteurs génétiques liés à la pathologie ou à un traitement ou alors à des facteurs liés au style de vie.

Tableau 1.

Prévalence et risque relatif (RR) des facteurs de risque cardio-vasculaire chez les patients schizophrènes ou troubles bipolaires en comparaison avec la population générale (16-18)

Facteurs de risque	Schizophrénie		Trouble bipolaire	
	Prévalence %	RR	Prévalence %	RR
Diabète	10-15	2	8-17	1.5-2
Hypertension	19-58	2-3	35-61	2-3
Dyslipidémie	25-69	≤5	23-38	≤3
Syndrome métabolique	37-63	2-3	30-49	1.5-2
Obésité	45-55	1.5-2	21-49	1-2
Tabagisme	50-80	2-3	54-68	2-3

Ainsi, l'étude CATIE a mis en évidence que chez des patients souffrant de schizophrénie, 88 % présentaient une dyslipidémie et n'avaient pas reçu de traitement adéquat. Il en était de même pour 68 % des patients hypertendus et pour 38 % des patients diabétiques, laissés sans prescription (41).

Chez ces patients, le manque d'hygiène alimentaire et d'activité physique, les conduites addictives, les conditions socio-économiques contribuent à détériorer le profil de risque.

Il est difficile d'estimer quelle part de risque est liée à ces facteurs ou au traitement (2, 42, 43,52-54,57). Il faut également noter que lors de la première manifestation de la maladie, de nombreux patients schizophrènes présentent des hyperlipidémies, une répartition défavorable de la masse adipeuse avec une proportion importante de graisse viscérale ainsi que d'autres facteurs de risque (18). Et par ailleurs, les troubles métaboliques font partie intégrante de la maladie. (19, 52-54, 57).

Bien que le risque de maladie cardio-vasculaire soit plus élevé chez ces patients, on examine moins fréquemment leurs facteurs de risque cardio-vasculaire (23,25, 33, 34, 36) et la prescription des traitements contre l'hypertension, les dyslipidémies ou le diabète au sein de ce groupe est rare (41).

### 2.2. Les risques associés au traitement

Un nombre croissant d'études indique que les traitements par antipsychotiques classiques, antidépresseurs et thymorégulateurs peuvent détériorer le profil de risque cardio-vasculaire (2, 3, 4, 6, 24, 29, 31, 37, 38, 42, 43, 52-54, 56, 58, 59, 61).

Cependant, l'intensité du risque dépend de la molécule utilisée. Ainsi, les antipsychotiques classiques et particulièrement certains antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération peuvent entraîner une prise pondérale, des

anomalies glucidiques et lipidiques. Alors que la clozapine et l'olanzapine ont tendance à faire augmenter le poids corporel, d'autres molécules comme l'aripiprazole, l'amisulpride, la ziprasidone présentent un profil plus avantageux (1). Toutefois, on ne peut pas prédire le risque individuel de prise pondérale (18). Les thymorégulateurs (lithium, valproate) peuvent entraîner une prise pondérale de plus de 5 % par rapport au poids initial. Les antidépresseurs tels les tricycliques, la mirtazapine, la paroxétine sont également connus pour leur prise pondérale.

On trouve également les modifications indésirables du profil lipidique sous antipsychotiques classiques. Les différents antipsychotiques classiques n'exercent pas tous la même influence sur le profil lipidique. Par ailleurs certains antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération augmentent le risque de diabète chez les patients atteints de pathologie mentale. C'est pourquoi le Food and Drug Administration (FDA) avait déjà émis un avertissement à ce sujet dès 2003 (40) et l'American Diabetes Association et l'American Psychiatric Association ont recommandé de contrôler la glycémie, le profil lipidique chez les patients en début du traitement.

### 2.3. Concept du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique associe des anomalies clinicométaboliques : obésité abdominale, l'hypertension artérielle, avec des anomalies du bilan lipidique et glycémique. Il ne s'agit pas en soi d'une entité pathologique, mais d'un ensemble de perturbations cliniques et biologiques très facile à diagnostiquer dans une pratique quotidienne. La vertu essentielle est de repérer des patients à risque majoré de développer des complications métaboliques et cardiovasculaires et de mettre en place des stratégies de prévention (11). Plusieurs organisations ont défini les critères diagnostiques de ce syndrome (OMS, ADA-APA ...). On retiendra la définition de l'International Diabetes Federation (IDF) qui prend en compte les spécificités ethniques.

Tableau 2.

Définition du syndrome métabolique selon la Fédération Internationale du Diabète

<b>Obésité abdominale</b>
Définie par un tour de taille supérieur ou égal à 94 cm pour un homme de race eurasiennne et 80 cm pour une femme
Critère obligatoire
<b>Au moins deux des quatres paramètres suivants :</b>
Triglycérides > 150mg/dl ou un traitement spécifique en cours
HDL <40 mg/dl chez les hommes et < 50 mg/dl chez les femmes ou un traitement spécifique en cours
Tension artérielle : ≥ à 130 mmHg pour la systolique et ≥ à 85 mmHg pour la diastolique
Ou un traitement spécifique en cours
Hyperglycémie > 100mg/dl ou un traitement spécifique en cours d'un diabète type 2

Le syndrome métabolique serait même un outil de prédiction de l'émergence d'atteintes coronariennes (20, 21). Les patients atteints de pathologie mentale ont un risque plus élevé de développer un syndrome métabolique. Les raisons pouvant expliquer ce risque comprennent une hygiène de vie déficiente, les effets secondaires des traitements et une éventuelle physiopathologie moléculaire. Il est intéressant de noter qu'en ce qui concerne le diabète et la résistance à l'insuline, des prévalences plus élevées chez les schizophrènes ont été observées bien avant l'introduction des pharmacothérapies antipsychotiques (42). Différents arguments plaident en faveur d'une origine multifactorielle de cette dysrégulation métabolique chez le patient atteint de pathologie mentale.

L'impact des antipsychotiques est reconnu sur la prise de poids et les effets indésirables de nature métabolique.

On sait à l'heure actuelle que l'affinité à certains récepteurs est liée au risque de développer une prise pondérale une dyslipidémie et/ou un diabète. Une classification du risque de prise pondérale peut être proposée :

- Le groupe à haut risque (clozapine, olanzapine)
- Le groupe à moyen risque (rispéridone, quétiapine, amisulpride)
- Le groupe à faible risque (aripiprazole)

### 2.4. Gestion du risque cardio-vasculaire : les impacts des recommandations des sociétés de discipline médicale

Une publication récente portant sur 109 451 patients rapporte les effets des recommandations sur la gestion du risque cardio-vasculaire sous traitement par les antipsychotiques. Malgré les recommandations, la fréquence des contrôles de la glycémie est de 27 % et du bilan lipidique de 10 %. Par contre, un changement s'est opéré dans le traitement : la fréquence des traitements par aripiprazole a augmenté nettement alors qu'en parallèle celle des traitements par olanzapine a diminué (40).

Dans l'ensemble, les recommandations des grandes sociétés savantes n'ont guère entraîné de modifications du comportement clinique. Pour de multiples raisons, il est bien trop rare que les patients souffrant de pathologie



mentale fassent l'objet d'un examen des facteurs de risque cardiovasculaire et d'un traitement approprié et qu'ils soient discriminés sur le plan de la gestion des facteurs de risque.

### Préconisations en matière d'hospitalisation

En principe, quelles que soient les modalités d'hospitalisations, il est impératif d'évaluer le risque cardiovasculaire chez tous les patients atteints de pathologie mentale.

#### Evaluation à l'entrée

##### - Le dépistage

Il est très important de dépister les facteurs de risque dès le premier examen avec le patient, avant d'initier le traitement médicamenteux.

Tableau 3

Facteurs prédictifs pouvant entraîner une prise de poids (18)	
Facteurs cliniques	Facteurs démographiques
Choix de l'antipsychotique	Age jeune
Premier épisode psychotique	IMC faible
Cycle lent	Obésité dans l'anamnèse personnelle ou familiale
Trait psychotique	Groupes ethniques
	Exagération de la consommation alimentaire en situation de stress
	Addiction, consommation du cannabis

En raison de l'association étroite entre obésité, diabète, dyslipidémie et maladies cardio-vasculaires, il est légitime de s'interroger sur les relations entre la prescription des antipsychotiques et la survenue de ces facteurs de risque, d'autant plus que les polyaddictions, les facteurs de risque primaires observés dans les schizophrénies et les troubles bipolaires constituent en eux-mêmes des facteurs des risques cardio-vasculaires importants (50).

Le dépistage doit porter sur :

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

**L'évaluation globale du risque métabolique et cardio-vasculaire constitue un volet primordial** et inclura de façon complémentaire les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique et des données des examens complémentaires.

##### - L'interrogatoire

L'interrogatoire portera sur les éléments suivants :

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

##### - L'examen physique

L'accent doit être mis sur les points suivants :

- Une mesure du poids, de la taille et de l'indice de masse corporelle (IMC : Poids/Taille<sup>2</sup>, kg/m<sup>2</sup>) :
  - IMC ≥ 30Kg/m<sup>2</sup> = obésité
  - IMC ≥ 25Kg/m<sup>2</sup> = surpoids
- Le périmètre abdominal : il se mesure en position debout, sans habit et sans ceinture, en expiration normale, le mètre ruban étant placé en antérieur au niveau de l'ombilic, et sur les flancs à mi-chemin entre la dernière cote et la crête iliaque. La mesure du périmètre abdominale traduit l'obésité abdominale et l'obésité abdominale est un facteur de risque majeur de l'infarctus du myocarde et du diabète type 2. Attention, dans certains cas, l'IMC peut être normal et le périmètre abdominal augmenté induisant un risque métabolique et cardio-vasculaire.
- La pression artérielle
- **L'examen clinique doit être le plus complet possible, à la recherche d'une comorbidité organique et doit être consigné dans le dossier du patient.**

- Les examens complémentaires

- Le bilan biologique : il est indispensable de doser :
  - Une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26g/l à deux reprises définit le diabète ;
  - A défaut de disposer d'une glycémie à jeun, le diabète se définit comme une glycémie supérieure ou égale à 2g/l à tout autre moment de la journée (non à jeun) ;
  - L'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) : cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, triglycérides

En dehors de ces dosages, d'autres examens s'avèrent utiles :

- La numération formule sanguine
- Le bilan hépatique
- La CRP
- L'ionogramme sanguin
- Le bilan rénal
- Le béta HCG chez la femme en âge de procréer
- La TSH ultrasensible
- Et dans certaines circonstances, un dosage des toxiques urinaires est utile

○ L'ECG

- La pratique systématique de l'ECG est d'actualité. Plusieurs médicaments sont associés à l'allongement de l'espace QTc, qui est un facteur prédictif de l'arythmie (15, 28, 48). Des précautions sont nécessaires lors des associations des antipsychotiques ou d'autres psychotropes. Une précaution particulière est également nécessaire en cas d'association d'antipsychotiques et de médicaments connus pour leurs effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour accroître les effets secondaires cardio-vasculaires.
- D'autres facteurs s'associent plus volontiers à un espace QTc long et doivent donc inciter à pratiquer un ECG, ainsi pour tous les patients d'un âge supérieur à 50 ans chez l'homme, supérieur à 60 ans chez la femme, ou en présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaires. Cela sera également pertinent en cas de maladies cardiovasculaires connues (cardiopathies ischémiques, congestives, bloc auriculoventriculaire) et chez les sujets ayant des conduites addictives, en particulier ceux abusant de l'association alcool et cocaïne.
- Un espace QTc supérieur à 450ms doit imposer une surveillance particulière et un espace QTc supérieur à 500ms contre indique l'utilisation des antipsychotiques classiques ou des antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération.

## 2.5. Evaluation en cours d'hospitalisation

Tout patient hospitalisé nécessite un suivi somatique, et en dehors de la prise en charge adéquate d'une comorbidité organique, un travail de prévention est recommandé :

- Aide au sevrage des addictions (tabac, alcool, cannabis etc ...)
- Bilan dentaire (recherche de caries ...) et mise en place d'une bonne hygiène dentaire
- Bilan gynécologique (frottis de dépistage, mammographie)
- Bilan respiratoire (recherche de BPCO, bronchite chronique, emphysème etc ...)
- Recherche de signes de thrombophlébites...

Tout événement intercurrent survenant doit être pris en charge.

Lors de cette prise en charge une attention particulière doit porter sur la symptomatologie douloureuse des patients.

En effet le mythe de l'insensibilité à la douleur, surtout chez le patient schizophrène a conduit à une sous-évaluation et le plus souvent à l'ignorance du phénomène douloureux chez les patients. Cette négligence est le fait d'une incompréhension des mécanismes de la douleur en santé mentale, d'une insuffisance de formation

des soignants et d'une expression particulière de la douleur dans une situation où la pathologie psychiatrique reste prédominante.

La difficulté à bien identifier les symptômes de la douleur s'explique en partie par le problème qu'a le patient à communiquer sa douleur et par une confusion du clinicien entre les signes cliniques de la maladie psychiatrique et ceux de la douleur.

Les patients ressentent bien la douleur, mais ne réagissent pas, ne l'expriment pas, et l'expression de cette douleur se fait dans un langage ou dans un comportement qu'il faut savoir décoder.

Le patient doit bénéficier à l'initiation du traitement, d'un suivi rapproché, à la 4<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> semaine. Le tableau 4 résume les intervalles conseillés pour la mesure des paramètres cliniques et biologiques essentiels.

**Recommandations** concernant le bilan somatique d'un patient en début d'hospitalisation. L'état physique devrait être contrôlé à l'aide des paramètres suivants :

- prise de poids et obésité (indice de masse corporelle, circonférence abdominale)
- pression sanguine
- apports alimentaires
- niveau d'activité physique
- usage de tabac, alcool, et autres substances toxiques
- glycémie à jeun
- lipidémie à jeun, tout particulièrement les triglycérides et les HDL
- prolactinémie (si besoin en fonction des systèmes de reproduction)
- maladies cardiovasculaires et leur risque, ECG
- état dentaire
- bilan hépatique, numération formule sanguine, bilan thyroïdien, électrolytes
- Le bilan de base est rappelé dans le tableau 4.

**Recommandations** lors de l'hospitalisation : le suivi médical et les examens biologiques comportent outre l'échange clinique régulier avec le praticien, la recherche d'éventuelles complications liées aux prescriptions médicamenteuses et aux contraintes liées à l'éventuelle privation de liberté des patients dont la mise en chambre de sécurité et/ou les mesures de contention. Il est obligatoire de suivre les mesures de surveillance de l'état de conscience et de la prévention du risque thromboembolique. Ces mesures sont celles référées dans le suivi pratique de la mise en chambre de contention (référentiel de la HAS)<sup>1</sup>.

Le suivi d'un patient ne présentant pas d'anomalie somatique particulière renvoie au tableau 4.

Lorsqu'il y a une anomalie ou des effets indésirables liés aux traitements, il convient de se référer aux indications décrites ci dessous.

### Le suivi

Selon les recommandations de plusieurs sociétés savantes, le patient doit bénéficier à l'initiation du traitement par antipsychotiques d'un suivi rapproché, à la quatrième, huitième et douzième semaine. Le tableau 4 résume les intervalles cliniques et biologiques essentiels. Ce tableau est proche de celui qui a été conçu par l'Afssaps<sup>2</sup>

Tableau 4 : Recommandations de suivi (50)

	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

a- La fréquence des intervalles peut-être plus rapprochée en fonction des données cliniques

b- Un ECG de base est recommandé et le contrôle dépend des facteurs primaires de risque cardiovasculaire.

<sup>1</sup> Cf. Guide d'évaluation et d'amélioration des pratiques : « L'audit clinique appliqué à l'utilisation des chambres d'isolement en psychiatrie » : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_447532/fr/isolement-en-psychiatrie?xtmc=&xtcr=1](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_447532/fr/isolement-en-psychiatrie?xtmc=&xtcr=1)

<sup>2</sup> Mise au point et messages-clés de l'Afssaps (ANSM) sur le « Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques » : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf)

## Recommandations :

Le tableau 4 est la référence de la prise en charge initiale en milieu hospitalier (passage aux urgences pour la première fois, séjour en milieu psychiatrique ou séjour dans une autre structure de soin). Il est demandé que le compte rendu d'hospitalisation soit adressé au médecin traitant désigné ou s'il n'y en a pas d'organiser la référence à un médecin traitant pour coordonner le suivi. Il est nécessaire d'informer avec l'accord du malade l'ensemble des médecins intervenants. Le refus éventuel du patient doit inviter à la plus grande explication et permettre l'élaboration d'un programme de soins. La continuité est également organisée avec le CMP ou le psychiatre libéral. Le médecin traitant du patient est pivot du suivi et l'échange avec ce dernier doit être privilégié.

Lors d'une hospitalisation sous contrainte, il convient d'établir clairement les éléments du bilan initial tableau 4 et de s'assurer de la communication de ses éléments lorsque le patient circule dans le dispositif de soins en particulier lors du passage entre soins somatiques et psychiatriques. Les soins sous contraintes impliquent un examen somatique complet lors des 24 premières heures conformément à la loi du 5 juillet 2011. Le contact avec les proches, l'identification de la personne de confiance sont des éléments clés.

## 2.6. Préconisations en cas d'apparition d'anomalies métaboliques

### 2.6.1. En cas de prise pondérale excessive<sup>3</sup> :

Elle doit être prévenue en premier lieu par la mise en place des recommandations sur le mode de vie (alimentation, exercice physique) lors de la mise en route du traitement et le rappel régulier de ces recommandations au cours du traitement.

Il conviendrait de recommander :

- La consommation régulière de fruits et légumes ;
- De préférer les sucres à index glycémique faible par rapport à ceux à index glycémique élevé ;
- D'éviter les boissons sucrées ;
- De pratiquer un exercice physique d'au moins 30 minutes ;
- En l'absence de réponse satisfaisante à ces mesures un avis spécialisé est recommandé.

### 2.6.2. En cas d'anomalies glycémiques<sup>4</sup> :

- Si glycémie à jeun  $\geq$  à 1.0g/l et  $<$  à 1.26 g/l
  - o Réévaluer les facteurs de risque cardio-vasculaire ;
  - o Mettre en place de mesures hygiéno-diététiques adaptées ;
  - o Outre les adaptations hygiéno-diététiques, l'emploi de metformine est envisageable pour éviter l'évolution d'un diabète franc ;
  - o Solliciter l'avis d'un spécialiste
- En cas de diabète
  - o Prise en charge hygiéno-diététiques : l'exercice physique et l'équilibre nutritionnel sont toujours indispensables ;
  - o Recours à un avis spécialisé recommandé et stratégie médicamenteuse discutée.

### 2.6.3. En cas de dyslipidémie<sup>5</sup> :

- En cas de valeurs dans la limite haute de LDL-cholestérol ou de triglycérides, des mesures hygiéno-diététiques doivent être recommandées dans une première étape ;
- En cas de valeurs hautes ou très hautes de LDL-cholestérol ou de triglycérides, un avis spécialisé sera pertinent afin de décider de la mise en place et du suivi du traitement hypolipémiant ;
- Le traitement par statines est d'une efficacité prouvée (20, 30, 51).

<sup>3</sup> Cf. recommandations HAS sur le « Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours » [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours?xtmc=&xtcr=1](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours?xtmc=&xtcr=1)

<sup>4</sup> Cf. recommandations HAS sur la « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 » [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1022476/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2)

<sup>5</sup> Cf. Evaluation HAS sur l' « Efficacité et efficacité des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines » [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1499450/fr/efficacite-et-efficience-des-hypolipemiant-une-analyse-centree-sur-les-statines](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1499450/fr/efficacite-et-efficience-des-hypolipemiant-une-analyse-centree-sur-les-statines)

#### 2.6.4 En cas d'hypertension artérielle<sup>6</sup>

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

## 2.7. Coordination des soins ambulatoires

Les patients atteints de pathologie mentale ont un faible recours aux soins non psychiatriques, souvent perçus - par eux-mêmes mais également par leur entourage - comme secondaires par rapport aux troubles de santé mentale et aux autres soucis de la vie quotidienne.

Il est indispensable que ces patients aient une prise en charge adaptée à leurs pathologies organiques, en coordination avec les soins psychiatriques. Cette prise en charge doit se faire avec tous les acteurs de soins en ambulatoire et le travail en réseau avec les acteurs médico-sociaux doit être favorisé. Cela permet la continuité et la cohérence des soins psychiatriques et somatiques. On doit également insister sur cette coordination des soins. Mais des difficultés persistent (5, 26) :

- Du côté des médecins généralistes ou autres spécialistes : la peur de la maladie mentale existe encore ;
- Le temps nécessaire à consacrer à la prise en charge de ces patients ;
- Le manque de communication avec les psychiatres contrastant avec les autres spécialités ;
- Les difficultés de la prise en charge des patients psychotiques, du fait de leur manque d'observance ;
- Les faibles connaissances des nouvelles molécules psychotropes et de leurs effets secondaires.

On peut émettre plusieurs pistes de réflexion visant à améliorer les relations médecine libérale-psychiatres, la surveillance et la prise en charge des comorbidités organiques chez des patients psychiatriques qui cumulent les facteurs de vulnérabilité :

- Adressage des courriers aux médecins traitants ; est-ce que le médecin ne pourrait pas aussi adresser des courriers aux psychiatres pour parler du suivi somatique<sup>7</sup> ;
- Orientation par le médecin traitant du patient au psychiatre en cas de difficultés,
- Sensibilisation des médecins traitants sur l'existence des recommandations pour le suivi et la prise la charge (Tableau 4)
- En cas de pathologie organique importante ou de la survenue d'anomalies clinicométaboliques lors du suivi, le changement d'antipsychotiques peut être envisagé. La décision doit être collégiale, il faut tenir compte du contexte psychiatrique et la question du meilleur compromis entre le bénéfice espéré d'une molécule et les effets indésirables attendus devra toujours être soulevée.

Le recours aux soins ambulatoires est très insuffisant chez ces patients, un manque de communication est flagrant entre les protagonistes médicaux et des lacunes respectives existent dans la connaissance des pathologies psychiatriques et somatiques.

Il faut donc améliorer la qualité du suivi somatique de ces patients et la communication interprofessionnelle à leur sujet.

La loi du 13 août 2004 exige que tout assuré déclare un médecin traitant et empêche le renouvellement des affections de longue durée par un autre médecin, ce qui devrait favoriser le contact médecin généraliste et psychiatre.

Il est important d'informer les patients de leurs droits, de favoriser le développement des réseaux de soins entre hôpitaux psychiatriques, médecins généralistes et les acteurs médico-sociaux.

Il serait intéressant d'évaluer l'efficacité de l'utilisation des dossiers médicaux partagés.

<sup>6</sup>Cf. recommandations HAS sur la « Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle » [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272459/fr/prise-en-charge-des-patients-adultes-atteints-dhypertension-arterielle-essentielle-actualisation-2005-cette-recommandation-est-suspendue?xtmc=&xtcr=1](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272459/fr/prise-en-charge-des-patients-adultes-atteints-dhypertension-arterielle-essentielle-actualisation-2005-cette-recommandation-est-suspendue?xtmc=&xtcr=1)

<sup>7</sup>Cf. recommandations du CNQSP labellisées par la HAS sur « Les courriers échangés entre médecins généralistes et psychiatres lors d'une demande de première consultation par le médecin généraliste pour un patient adulte présentant un trouble mental avéré ou une souffrance psychique » : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1050358/fr/les-courriers-echanges-entre-medecins-generalistes-et-psychiatres-lors-dune-demande-de-premiere-consultation-par-le-medecin-generaliste-pour-un-patient-adulte-presentant-un-trouble-mental-avere-ou-une-souffrance-psychique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1050358/fr/les-courriers-echanges-entre-medecins-generalistes-et-psychiatres-lors-dune-demande-de-premiere-consultation-par-le-medecin-generaliste-pour-un-patient-adulte-presentant-un-trouble-mental-avere-ou-une-souffrance-psychique)

#### Recommandations :

La santé globale du patient s'inscrit dans une démarche volontaire des partenaires bien identifiés pour le patient : le psychiatre traitant, le médecin traitant, les urgentistes, l'équipe du CMP, les différents spécialistes impliqués en fonction des pathologies somatiques coexistantes. Des échanges formalisés par écrit lors d'un passage dans une structure ou l'autre doivent permettre la poursuite du programme de soins personnalisés pour chaque patient avec l'identification claire du médecin coordonnateur. Le Tableau 4 et une fiche de « programme de soins » (cf. fiche de « programme de soins » en annexe 2) sont des éléments formalisés simples servant de support et de table périodique de rappel des différents examens à faire.

L'accueil en milieu d'urgence doit respecter les spécificités des patients souffrant de troubles mentaux chroniques et sévères tout particulièrement en ce qui concerne l'expression de leur souffrance somatique qui peut prendre des masques inhabituels. Un examen somatique et clinique complet doit être réalisé par un urgentiste pour tous patients présentant une pathologie psychiatrique chronique admis aux urgences de l'hôpital général.

L'éventuelle difficulté du patient à apprécier son état somatique doit être mise en perspective avec ses troubles mentaux et ses altérations cognitives qui altèrent sa perception de la pathologie et son évaluation de de l'urgence somatique.

Le médecin généraliste ou autre spécialiste doit pouvoir bénéficier de l'avis d'un membre de l'équipe psychiatrique pour pouvoir donner les soins adéquats aux patients.

Les patients sous curatelle, sous tutelle ou en soins sous contraintes en ambulatoire font l'objet des mêmes soins que cités, en respectant les contraintes de confidentialité et d'autorisation en particulier lors de la tutelle.

Les proches, les aidants et la personne de confiance sont des partenaires importants d'une démarche de soins intégrés.

## 2.8. Refus de soins et traitements somatiques

La loi du 4 mars 2002 fait obligation pour le médecin de fournir une information légale et de recueillir le consentement du malade, que ce soit au décours des soins ou *a posteriori* par la communication du dossier médical (35).

Pour le législateur, les patients atteints de pathologie mentale ne font pas exception à la règle, en dépit de leur vulnérabilité particulière. Les patients se distinguent par une méconnaissance de leurs affections organiques et par une moins bonne adhésion aux traitements qui peut aller jusqu'au refus de soins (13, 13 bis, 31).

#### - Pourquoi le refus de soin

Le refus de soins peut survenir dans des contextes physiopathologiques très variés (27).

L'approche psychologique et psychopathologique du refus de soins peut s'appuyer sur la clinique psychiatrique traditionnelle mais également sur de nouvelles approches développées en vue d'évaluer la capacité à consentir des patients.

Le sujet doit disposer de bonnes capacités pour que son consentement puisse être considéré comme libre et éclairé, or de très nombreux troubles mentaux peuvent perturber la compréhension d'un sujet (30 % des schizophrènes).

La capacité de l'appréciation peut être également modifiée chez les patients psychiatriques, par un déni dans le cas d'une situation aiguë.

L'expression du refus de soins et de ses motivations peut se retrouver perturbée par la pathologie mentale et donc difficilement accessible au soignant.

Quels que soient les motifs qui le sous-tendent, le refus de soin peut s'exprimer selon des modalités très variables qui vont de l'opposition claire catégorique et permanente, à la réticence incertaine et hésitante, ou même à la mauvaise observance des traitements.

L'absence de consentement clair doit être considérée comme un refus de soins. Dans le cas des patients psychiatriques, il importe d'accorder un temps suffisant au processus de décision et de maintenir coûte que coûte la relation thérapeutique, même en l'absence d'adhésion aux soins.

#### - Déontologie (12)

La loi du 4 mars 2002 n'apporte aucune indication sur l'attitude à adopter en cas de refus persistant, le principal guide demeure la jurisprudence. Cette jurisprudence confirme la possibilité pour le médecin de

passer outre la nécessité de consentement aux soins, pour peu qu'il puisse attester d'une situation extrême mettant en jeu le pronostic vital.

Dans ce type de situation, les soignants peuvent se faire aider par la personne de confiance ou par le tuteur. Ils peuvent jouer le rôle d'allié et favoriser l'alliance thérapeutique.

Une situation particulière susceptible de conduire à de difficiles problèmes de décision, concerne le refus de soins somatiques chez les patients hospitalisés sous contrainte. Ce mode d'hospitalisation s'applique aux patients dont "les troubles rendent impossibles son consentement" et dont "l'état impose des soins immédiats assortis d'une surveillance constante en milieu hospitalier ..." Ce mode d'hospitalisation permet de passer outre le refus des soins psychiatriques, il ne permet pas - hors les cas d'urgence - de contraindre à des soins somatiques. La loi de mars 2002 ne fait pas de cette situation un cas d'exception.

#### *Que faire ?*

La loi du 4 mars 2002 sur les droits des malades vise à garantir et renforcer les droits des personnes malades et des usagers du système de santé. Elle donne au malade un véritable pouvoir de décision. Cette évolution favorise l'établissement d'une alliance entre soignant et soignés face à la maladie.

En ne faisant pas de distinction entre patients psychiatriques et patients somatiques, elle évite les discriminations et la stigmatisation dont ces patients sont encore trop souvent victimes mais elle prend de ce fait peu compte de leur vulnérabilité particulière.

Le problème est très différent selon que le malade refuse un acte urgent déterminant un pronostic vital (intervention chirurgicale par ex) ou qu'il s'oppose à des soins dont l'impact est modéré et/ou différé (refus du renouvellement d'un pansement par ex).

Il est différent également, selon que le patient énonce une opposition claire et permanente ou qu'il manifeste une ambivalence certaine.

Il est différent enfin selon que le refus s'inscrit d'une façon claire comme symptôme psychiatrique (idées délirantes) ou qu'il est exprimé sur un mode rationnel.

Devant de telles situations parfois complexes, ces éléments doivent pouvoir servir de fil conducteur à la stratégie à employer.

#### Recommandations :

- En premier lieu, faire une évaluation psychopathologique chez le patient présentant des indices de souffrance psychique, et ce d'autant plus qu'il exprime son opposition aux soins.
- Le maintien de l'alliance thérapeutique est primordial : la plupart des refus de soins recouvre une position ambivalente de la part des patients. Il importe de maintenir une relation thérapeutique en vue d'approfondir, au fil du temps, les motivations du refus et de conduire le patient à l'acceptation des soins nécessaires.
- Le traitement du trouble mental peut apporter une solution lorsqu'il permet de l'améliorer et d'obtenir secondairement le consentement du patient au traitement somatique.

## 2.9. Préconisations en matière de prescription de médicaments psychotropes

#### Recommandations :

La mise en route d'un traitement psychotrope implique comme préalable la discussion de la nécessité de ce traitement avec le patient et lorsqu'il en convient, avec ses proches dans le respect de la déontologie et de l'éthique. La collaboration avec le patient est un point clé. Lorsque sa capacité de compréhension est abolie ou altérée, il faudra attendre une amélioration et dès que cela sera possible un dialogue sera établi pour rechercher une adhésion au soin et une alliance thérapeutique.

Le tableau 4 récapitule le bilan initial à To, nécessaire à l'initiation du traitement et doit être complété en fonction des particularités liées :

- aux psychotropes (exemple la clozapine qui requiert une surveillance particulière)
- à l'existence de coprescriptions entraînant des interactions médicamenteuses
- à la présence de comorbidités (diabète, obésité, BPCO ...)
- aux difficultés de prise en fonction de la galénique
- aux mésusages des traitements avec surconsommation et parfois addictions conjointes à des toxiques

Les règles de prescriptions et de surveillance suivent celles énoncées par l'ANSM (anciennement Afssaps) pour le suivi des psychotropes dont tout particulièrement la clozapine.

Dans tous les cas la surveillance repose sur un suivi continu et coordonné engageant les différents intervenants dans un échange régulier sur l'état de santé global du patient.

L'un des facteurs majeurs de rechute de la maladie est lié à la non prise, à la mauvaise observance ou à l'arrêt du traitement par le patient. La relation de celui-ci avec son ou ses médecins est primordiale. La surveillance de son état somatique est essentielle, car la survenue d'un effet indésirable ou d'une comorbidité (surpoids) est une cause majeure dans l'arrêt des traitements. La survenue d'un effet indésirable devrait toujours faire réévaluer le rapport bénéfice-risque pour le patient. Le switch ou l'arrêt d'un traitement doit respecter les règles de bonnes pratiques.

## Conclusion

Les patients atteints de pathologie mentale ont des taux élevés de pathologies organiques et un accès souvent limité aux soins médicaux généraux.

Le dépistage, la surveillance de ces anomalies organiques doivent s'inscrire dans la pratique psychiatrique et inclure la recherche systématique des facteurs de risque ainsi que le suivi des effets indésirables des traitements antipsychotiques.

L'évaluation de la balance bénéfice-risque doit se faire au sein d'une collaboration étroite entre psychiatre et médecin généraliste (ou autre spécialiste).

Parfois le refus de soins somatiques peut venir entraver une bonne collaboration, il apparaît utile dans de telles situations, de réaliser une analyse clinique du refus de soins afin d'élaborer une conduite à tenir qui tienne compte, à la fois du contexte psychopathologique et du cadre juridique et déontologique.

Enfin la coordination des soins est à promouvoir surtout en ambulatoire y compris le travail en réseau avec tous les acteurs, afin de faciliter la continuité et la cohérence des soins.



## Bibliographie du chapitre 2

1. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 199 ; 156 (11) : 1686-96.
2. American Diabetes Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27 : 596-601.
3. Bech P, Vendsborg PJ, Rafaelson OJ. Lithium maintenance treatment of manic-melancholic patients: its role in the daily routine. *Acta Psychiatr Scand*. 1976 ; 53 :70-81.
4. Berken GH, Weinstein DO, Stern WC. Weight gain: a side effect of tricyclic antidepressants. *J Affect Disord*. 1984 ; 7 : 133-8.
5. Bohn I, Aubert JP, Guegan M et al. Patients psychiatriques ambulatoires. Quelle coordination des soins ? La revue du Praticien Médecine Générale. 2007 ; 21 (770/771) : 511-514
6. Brown AD, Barton DA, Lambert GW. Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: autonomic mechanisms and implications for treatment. *CNS Drug*. 2009 ; 23 (7) : 583-602.
7. Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, Johnson JA. History of depression increases risk of type 2 diabetes in younger adults. *Diabetes Care*.2005 ; 28 : 1063-7.
8. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997 ; 171 : 502-8.
9. Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JI, Smith NL, Vaccarino V, Bertoni AG, et al. Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults. The cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 801-8.
10. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities : implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65: (suppl.7) : 4-18.
11. Citrome L, Yeomans D. Do guidelines for severe mental illness promote physical health and well-being? *J Psychopharmacol*. 2005 ; 19(6) : 102-9.
12. Code de déontologie médicale JO du 8 septembre 1995.
13. Comité Consultatif National d’Ethique pour les sciences de la vie et de la santé. Rapport et recommandations n°58 : Consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche, 1998.
- 13 bis. Comité Consultatif National d’Ethique pour les sciences de la vie et de la santé. Rapport et recommandations n°87 : Consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche, 1998.
14. Corell CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2006 ; 67 (4) : 575-83.
15. CSISG. Minimizing the risks associated with significant QT prolongation in people with schizophrenia: a consensus statement by the cardiac Safety in schizophrenia Group. *Austr Psychiatry*. 2002 ; 10 :115-24.
16. De Hert M, Cohen D, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medication and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2001 ; 10 : 52-77.
17. De Hert M, Cohen D, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry*. 2011; 10:138-151.
18. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Moller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. 2009 ; 24 : 412-24.
19. De Hert M, Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T. Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: The METEOR Study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 ; 18 (Suppl.4) : S444.
20. De Hert M, Kalnicka D, Van Winkel RM, HanssensL, Van Eyck D, Wampers M, et al. Treatment with rosuvasatin for severe dyslipidemia in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006 ; 67 (12) : 1889-96.
21. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res*. 2008 ; 101 (1-3) : 295-303.
22. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia : a review/ *World Psychiatry*. 2009 ; 8 (1) : 15-22.
23. Druss BG. Improving medical care for persons with serious mental illness: challenges and solutions. *J Clin Psych*. 2007; 68(Suppl.4):40-4.
24. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Moller HJ, et al. Guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2005; 6(3) : 132-91.
25. Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens C, Lambert M, Leucht S, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy and research challenges. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 514-9.
26. Gignoux-Froment F, De Montleau F, Saravane D et al. Evaluation de la prescription d’antipsychotiques en médecine générale : conséquences métaboliques. *Encephale*.2011 ; Ooi 101016.
27. Grisso T, Appelbaim PS. Comparison of standards for assessing patient’s capacities to make treatment decisions. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 1033-1037.

28. Gury C, Canceil O, Laria P. Antipsychotiques et sécurité cardiovasculaires : données actuelles sur les allongements de l'intervalle QT et le risque d'arythmies ventriculaires. *L'encephale*.2000 ; 26 :62-72.
29. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics; Differential risk and clinical implications. *CNS Drugs*. 2007 ; 21 : 911-36.
30. Hanssens L, De Hert M, Kalnicka D, van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, et al. Pharmacological treatment of severe dyslipidaemia in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007; 22:43-9.
31. Hardy P. Soins sous contrainte: Loi du 27 Juin 1990 in E. Hirsch et al : *Ethique et Soins Hospitaliers*, Coll ' Les dossiers de l'AP-HP'- Paris, Ed Doin-Lamarre 2001 ; 469-494.
32. Henderson DC. Schizophrenia and comorbid metabolic disorders. *J Clin Psychiatry*. 2005 ; 66 (suppl.6) :11-20.
33. Hennekens CH. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005; 151 (3): 598-603.
34. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, Gasse C, Mortensen PB. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 ; 66 (7) : 712-20.
35. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*.2007 ; 116 (5) : 317-33.
36. Loi n°2002-303 du 4 mars 2002- JO du 5 mars 2002 et décret n° 2002-637 du 29 avril 2002. JO du 30 avril 2002.
37. Mackin P, Bishop D, Watkinson H. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. *BMC Psychiatry*. 2007 ; 25 : 7-28.
38. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry*. 2005; 17(2):83-93.
39. McIntyre RS, Sozycynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity : synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf*. 2006; 5: 157-68.
40. Meyers JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy J, Nasrallah H, Davis S, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial : prospective data from phase 1. *Schizophr Res*. 2008; 101(1-3): 273-86.
41. Morrato EH, Druss B, Hartung DM, Valuck RJ, Allen R, Campagna, 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*. 2010; 67 (1): 17-24.
42. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res*. 2006; 86 (1-3): 15-22.
43. Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The atypical antipsychotic therapy and metabolic issues national survey. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 ; 24 : 1-6.
44. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005 ; 19 (Suppl.1) : 1-93.
45. Nicol G, Haupt D, Flavin K, Schweiger J, Hessler E, et al. Preliminary results of the MEAC study : metabolic effects of antipsychotics in children. *Schizophr Bull*. 2009; 35 (suppl.1): 32.
46. Osborn DP, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 ; 64 (2) : 242-9.
47. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res*. 2000 ; 45(1-2) : 21-8.
48. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm County, Sweden: cohort study. *BMJ*. 2000 ; 321 (7259) : 483-4.
49. Reilly JG, Avis SA, Ferrier IN et al. QTC. Interval abnormalities and psychiatric drug therapy in psychiatry patients. *Lancet*. 2000 ; 355 : 1048-52.
50. Saha S, Chant D, McGrath J. Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 ; 64 :1123-31.
51. Saravane D, Feve B, Frances Y et al. Elaboration de recommandations pour le suivi somatiques des patients atteints de pathologie mentale sévère. *L'encephale*.2009 ; 35 :330-339.
52. Saravane D. Dyslipidemia and Mental Illness. *Dyslipidemia. From Prevention to treatment*, edited by Kelishadi.
53. Scheen A, van Winkel R, De Hert M. Traitement neuroleptique et troubles metabolic. *Med Mal Metabol*. 2008 ; 2(6) : 593-9.
54. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab*. 2007 ; 33 :169-75.
55. Smith M, Hokins D, Peveler R, Holt R, Woodward M, Ismail K. First-versus second generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia : systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2008 ; 192(6) :406-11.
56. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand*. 2009; 119 (3) : 171-9.
57. The international expert committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009 ; 32 : L1327-34. Doi : 10.2337/dc09-9033.
58. Tschoner A, Engl J, Laimer MS, Rettenbacher M, Fleischhacker W, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract*. 2007; 61 (8): 1356-70.
59. Van Winkel R, De Hert M, Wampers M, Van Eyck D, Hanssens L, Scheen A, et al. Major changes in glucose metabolism including new-onset diabetes within 3 months after initiation or switch of atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 472-9.

60. Van Winkel R, van Os J, Celic I, Van Eyck D, Wampers M, Scheen A, et al. Psychiatric diagnosis as an independent risk factor for metabolic disturbance. Results from a comprehensive, naturalistic screening program. *J Clin Psychiatry*. 2008 ; 69(8) : 1319-27.
61. Verdoux H, Cougnard A, Grolleau S et al. How do general practitioners manage subjects with early schizophrenia and collaborate with mental health professionals ? A postal survey in South-Western France-*Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*.2005; 40:892-898.
62. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res*. 2003 ; 37 : 193-220.



## Chapitre 3 - Prévention des troubles somatiques

### 3.1. Comment permettre un repérage dans les lieux de vie

Les patients schizophrènes ont une espérance de vie diminuée en moyenne de 25 ans, les causes non accidentelles représentant 60 % de cette surmortalité (85). Cette mortalité est majorée par l'absence de traitement. Plusieurs facteurs concourent à ce défaut de soins (10, 11, 13, 16, 17, 24, 54, 55, 64, 71, 72, 77, 88, 91).

- Un déficit d'initiative qui est une caractéristique propre à de nombreuses maladies mentales, en particulier à la schizophrénie (84).
- Un défaut d'analyse du contexte et des erreurs de raisonnement liés aux troubles cognitifs, qui amènent le patient à ne pas percevoir l'importance de ses problèmes de santé et/ou à ne pas prendre les décisions adaptées pour les résoudre. 60 % des malades souffrant de schizophrénie ne perçoivent pas leurs troubles et ne sont donc pas motivés aux soins voire y sont opposés. Cette opposition résulte souvent de la maladie et n'est donc pas un choix éclairé (30, 78).

Il est ainsi nécessaire d'être proactif pour repérer les problèmes somatiques de ces patients car plus les troubles cognitifs ou plus le manque d'initiatives sont importants (34, 42, 48, 50, 70, 75),

- moins le patient se fera spontanément soigner sur le plan somatique,
- moins il sera observant pour ses soins somatiques,
- moins il sera motivé à modifier ses comportements pour avoir une bonne hygiène de vie.

Pour ces pathologies somatiques, une rencontre avec des soignants sur une base régulière est nécessaire afin de s'assurer du suivi de l'état de santé. La fréquence de ces rencontres dépend :

- de l'importance des problèmes et des risques somatiques,
- des déficits cognitifs et motivationnels du patient.

Le soignant assurant ce suivi doit être clairement identifié, charge à lui de s'assurer le concours d'autres intervenants en cas de rupture du suivi (non présentation à un rendez-vous par exemple). Il est important qu'un minimum de redondance existe dans ce suivi (par exemple, par une infirmière à domicile et par le médecin généraliste ou par le médecin généraliste et par le psychiatre) : ainsi, la défaillance accidentelle d'un des intervenants n'amènera pas à une rupture totale du suivi. Le plan de suivi indiquant les coordonnées des intervenants principaux et leurs rôles est à noter dans le dossier médical. Les ruptures observées ainsi que les moyens mis en œuvre pour les éviter seront aussi notées.

Qui peut repérer les problèmes somatiques chez ces patients ?

- Le patient lui-même à condition qu'il ait les capacités cognitives (capacités de jugement sur son état et sur les symptômes qu'il présente), qu'il ait pu acquérir les connaissances des facteurs à surveiller, et qu'il ait été formé à utiliser un dispositif de signalement.
- L'entourage du patient, que ce soit sa famille lorsque le patient a un contact régulier avec elle, ou des intervenants proches (services sociaux, auxiliaires de vie, éducateur ...) à condition que cet entourage ait été sensibilisé aux signes précoces à surveiller et qu'il ait été formé à avoir une réaction adaptée face à ces signes. Cette formation est importante car des comportements trop protecteurs ou l'exercice d'une surveillance perçue comme pesante par le patient entraîneront un rejet de la part de celui-ci et un échec de l'intervention.
- Les soignants amenés à suivre le patient, que ce soit une infirmière à domicile qui dispense le traitement, le médecin traitant, l'équipe de secteur psychiatrique, etc.

Les patients souffrant de schizophrénie sont surreprésentés :

- Dans le domaine carcéral, où ils représenteraient 10 % de la population incarcérée (3, 33).

Le repérage est difficile : ces patients naturellement plus fragiles du fait de leur pathologie le sont davantage encore du fait des conditions de vie induites par l'incarcération. La méfiance qu'ils peuvent parfois nourrir à l'égard du système de soins en milieu ouvert s'en trouve ainsi augmenté.

En cas de détection de pathologies somatiques chez ces patients, le recours à des examens complémentaires et / ou à des avis spécialisés est difficile.

Si cette prise en charge est néanmoins entreprise, il serait nécessaire que le médecin l'ayant initiée puisse passer la main de façon active lors de la sortie de prison du patient.

- Dans la population des patients sans domicile fixe 33 % des personnes souffrent de troubles mentaux graves. On compterait 13 % de personnes psychotiques (jusqu'à 17 % chez les 18-25 ans), 33,7 % de personnes souffrant de troubles dépressifs et 3,6 % de troubles bipolaires (1, 34, 40, 44, 53, 82, 83).

Le repérage est difficile : ces patients naturellement plus fragiles du fait de leur pathologie le sont davantage encore du fait des conditions de vie induites par la précarité. Tout accès aux soins est compliqué et c'est souvent un passage aux urgences qui pourra être une porte d'entrée vers les soins.

Les addictions fréquentes parmi ces personnes compliquent encore l'accès aux soins.

#### Recommandations :

Pour permettre un repérage des problèmes somatiques dans le lieu de vie du patient vivant dans la communauté, il est nécessaire de former les personnes amenées à interagir fréquemment avec lui, en particulier l'entourage familial, les personnels de services sociaux et médico-sociaux, les infirmières libérales et les médecins généralistes.

D'accentuer les formations initiale et continue des médecins généralistes sur les risques somatiques, les éléments de surveillance et de suivi, de diffuser les interactions et procédures à mettre en œuvre pour obtenir la collaboration du patient à ce suivi, en particulier les approches motivationnelles. Ces formations sensibiliseront particulièrement ces intervenants à la nécessité d'un suivi des multiples facteurs de risque et des atteintes somatiques précoces chez ces patients du fait de leur pathologie et/ou des effets iatrogènes des traitements : suivi de la glycémie, des troubles lipidiques, d'un excès de poids, des troubles cardiovasculaires, des atteintes bronchopulmonaires. Elles aborderont la façon d'aider les patients en ce qui concerne leur tabagisme, leur sédentarité, leur déséquilibre alimentaire, leur état dentaire.

De former le personnel de santé intervenant en milieu pénitentiaire au repérage de ces pathologies et aux approches motivationnelles à mettre en œuvre pour obtenir la collaboration du patient pendant son incarcération et son adhésion à un suivi lorsqu'il retrouvera la liberté. Il est souhaitable que le professionnel de santé intervenant en milieu pénitentier puisse préparer, en accord avec le patient, et avant sa sortie, son suivi ultérieur par des confrères hospitaliers ou libéraux, par exemple par la prise de rendez-vous et la transmission d'informations : un « programme de soins » (cf. annexe 2) peut être débuté en prison, puis poursuivi et adapté par la suite.

De donner au personnel intervenant dans le cadre des structures d'accueil de jour et des Équipes Mobiles Psychiatrie-Précarité les moyens du repérage et de la prise en charge de ces pathologies somatiques qui permettront ensuite une prise en charge psychiatrique.

### 3.2. Quelle est la place de la famille et des aidants dans l'accompagnement

L'entourage familial et/ou amical du malade est une ressource fondamentale pour son suivi. Cet entourage peut intervenir à différents niveaux :

- En apportant un soutien psychologique et/ou matériel.
- En aidant à la prise du traitement ou à la participation aux soins (le rappel des actions planifiées, les transports, la tenue des agendas et l'archivage des documents de santé, ...).
- En surveillant l'état de santé du malade ainsi que l'effectivité du suivi.

Cet entourage est parfois investi d'un rôle officiel, c'est-à-dire légalement défini, dans trois situations :

- Lorsque les patients ont des difficultés importantes à gérer leurs finances et à prendre des décisions allant dans le sens de leurs intérêts, des mesures judiciaires peuvent être provisoirement mises en place pour qu'une tierce personne les conseille (curateur) ou se substitue à elle (tuteur). Ce rôle peut-être assuré par un professionnel nommé par le juge des tutelles, mais souvent ce rôle sera assuré par un membre de la famille du patient.
- Lorsque le patient nécessite des soins et qu'il n'est pas en mesure de prendre la décision de se faire soigner, la loi permet d'imposer des soins sous contrainte, et l'entourage du patient est susceptible de faire une demande d'hospitalisation contraignante à la demande d'un tiers.
- Lors des hospitalisations, les patients sont sollicités pour désigner une personne de confiance à laquelle l'équipe médicale peut faire appel lorsqu'il s'agit de prendre des décisions concernant le patient quand ce dernier n'est pas en état d'apprécier de façon adaptée les enjeux. Cette personne de confiance peut être un membre de la famille du patient ou un ami.

Ces situations pouvant nécessiter l'intervention officielle de l'entourage sont fréquentes : une étude exhaustive réalisée en 2012 auprès de toutes les unités de psychiatrie du département du Haut-Rhin recevant des patients souffrant de schizophrénie a montré que 80 % des patients hospitalisés avec un diagnostic de schizophrénie étaient soit en hospitalisation contraignante, soit sous tutelle ou curatelle.

Le pronostic du patient est en partie lié à l'existence d'un entourage aidant. Cet entourage est :

- parfois absent, en raison de conflits avec le patient, conflits liés à un défaut d'information de l'entourage sur les troubles du malade et sur la façon de l'aider efficacement,
- parfois défaillant dans ces rôles d'aide, la situation d'aidant entraînant souvent un état de stress chronique épuisant avec un impact sur la santé même de l'aidant. Par ailleurs la gestion quotidienne de certains troubles comportementaux et cognitifs demande un savoir-faire qui peut être insuffisamment maîtrisé et nécessiter une formation spécifique.

Pour tout patient, il est donc important que l'entourage soit identifié et contacté par la personne qui assure le suivi. Cette identification ne paraît actuellement pas recherchée de façon active puisque l'étude citée précédemment, réalisée en 2012 dans le département du Haut-Rhin, montre que les équipes soignantes en psychiatrie ignoraient si l'un des parents était en vie pour 40 % des patients hospitalisés pour schizophrénie.

Un diagnostic des interactions du malade avec l'entourage doit être fait, de même que l'évaluation du degré de difficultés et de souffrance de l'entourage par rapport à la situation du malade. Exceptée la situation exceptionnelle où le patient refuse que l'on contacte son entourage malgré les tentatives de le convaincre de l'intérêt de ce contact, et à condition que la gravité des troubles et les erreurs de jugements du patient justifient de passer outre cette interdiction, l'entourage doit être contacté. Les informations qu'il doit recevoir sont à apprécier en fonction de ce que souhaite le malade et de ce qui est utile à son suivi, dans le respect du secret médical.

L'orientation de l'entourage familial vers des associations de familles de malades est une attitude à recommander. Elle permet aux familles d'avoir des informations et un soutien que ne peut pas toujours offrir le système de santé. Elle permet aussi de renforcer la responsabilisation d'un partenaire important qui est particulièrement motivé à ce que la santé somatique des patients soit mieux prise en compte.

L'orientation de l'entourage familial vers un groupe de psychoéducation est souhaitable (46).

Par ailleurs, de nombreux patients bénéficient de l'accompagnement de travailleurs sociaux, dans différents cadres : services de type SAMSAH (service d'accompagnement médico-social pour adulte handicapé) ou SAVS (service d'accompagnement à la vie sociale) dont l'accès est défini par les MDPH, centres médico-sociaux, etc. Ces professionnels sont chargés de l'accompagnement social dans divers domaines : budget, logement, relations familiales, aide à la parentalité, etc. Ils ont également pour objectifs l'accès aux soins et aux droits des personnes malades : ressources (AAH ou RSA par exemple), aides aux démarches pour la couverture maladie universelle, parfois veille sur le comportement, l'observance des traitements et la gestion des rendez-vous.

C'est ainsi que le parcours de soins devrait aussi pouvoir s'appuyer à la fois sur les acteurs sanitaires et sur les acteurs médico-sociaux, grâce à des coordinations efficaces. Ces derniers peuvent jouer un rôle précieux dans le repérage à domicile de l'état du patient, peuvent transmettre des informations utiles aux soignants pour bien évaluer la situation et mettre en œuvre les réponses les plus adaptées, ainsi que faciliter l'accès aux soins psychiatriques et somatiques.

Pour tout patient, l'entourage, qu'il soit familial ou non, doit être identifié et connu des soignants. Il doit être mentionné dans le « programme de soins » (cf. annexe 2).

L'orientation de l'entourage des patients vers des associations de familles doit être encouragée. Le développement des associations d'aidants familiaux doit être soutenu. Les Agences Régionales de Santé doivent présenter dans un rapport annuel l'évolution du nombre d'adhérents de ces associations dans leur région comme indicateur de l'efficacité d'une politique proactive de santé publique visant à favoriser la responsabilisation des aidants familiaux.

L'orientation de l'entourage des patients vers des programmes psychoéducatifs structurés et évalués doit être encouragée de façon proactive. Cette pratique d'orientation est un critère de qualité : il est souhaitable qu'elle soit incorporée dans les critères d'accréditations des structures de soins en psychiatrie. Ces programmes psychoéducatifs doivent contenir des informations sur le suivi somatique des patients. Ils doivent développer l'apprentissage de techniques motivationnelles par l'entourage pour favoriser l'adhésion des patients au suivi de leurs risques somatiques.

Les programmes psychoéducatifs structurés à destination des aidants familiaux, représentant un volume horaire et une durée suffisants, contenant des informations sur le suivi somatique des patients et un apprentissage des techniques motivationnelles pour favoriser l'observance du suivi somatique par le patient, évalués sur une base régulière, doivent être intégrés à la prise en charge globale des patients et être financés.

### 3.3. Comment permettre aux patients de se préoccuper de leur santé

Il résulte de l'analyse préalable qu'il existe 2 catégories de causes contribuant à la surmortalité par pathologie somatique des patients avec des maladies mentales graves (15, 19, 20, 25, 27) :

## Les habitudes de vie défavorables à la santé

Les principales causes de surmortalité d'origine somatique sont cardiovasculaires. Les facteurs influençant cette mortalité sont liés aux habitudes de vie favorisées par la pathologie psychiatrique :

- Alimentation trop abondante, riche en glucides, pauvre en légumes et en poissons.
- Sédentarité.
- Tabagisme : le pourcentage des fumeurs dans la population des patients schizophrènes est le double de celui des fumeurs dans la population générale et leur consommation est souvent plus importante. Ils constituent aux États-Unis une part importante du marché des industriels du tabac. Il existe une nette comorbidité chez les patients souffrant de schizophrénie comme pour ceux souffrant de troubles affectifs, pour les maladies pulmonaires telles que l'asthme, l'emphysème et les bronchites chroniques : cette comorbidité est essentiellement liée à la consommation tabagique (14, 21, 22, 23, 35, 45, 62, 79, 92, 94).

## Le défaut d'accès au dispositif de soins ou le défaut de l'utilisation appropriée du dispositif de soins

On constate chez ces patients :

- Des consultations tardives, des défauts de visites de suivi qui peuvent s'expliquer par :
  - Une apathie, un défaut d'initiative, des oublis.
  - Des problèmes de trouble des fonctions exécutives qui entraîne une incapacité à se rendre sur un lieu donné à une heure donnée.
  - Une anxiété face à la nouveauté.
  - Des phobies des transports.
  - Des problèmes d'attention qui gênent la conduite automobile.
- Une prise inadaptée du traitement (oubli des consignes, oubli des prises, défaut d'initiative, apathie).
- De faibles ressources financières des patients : 80 % d'entre eux ne travaillent pas.

Pour permettre aux patients de se préoccuper de leur santé physique, il est donc nécessaire d'agir sur ces deux catégories de causes.

## Agir sur les habitudes de vie

C'est un domaine d'action qui est souvent peu investi en raison d'un sentiment d'impuissance à agir sur ces facteurs. Il existe cependant des études montrant qu'il est possible d'agir avec succès sur certains de ces facteurs (28) :

- Modifier les habitudes alimentaires (9, 12, 26, 31, 58, 63, 65, 66, 81).

Les recommandations rejoignent celles concernant les maladies cardio-vasculaires et le diabète.

Les études semblent montrer que les patients ont les mêmes succès que les autres dans le suivi de régimes alimentaires

- Lutter contre la sédentarité (4, 6, 7, 18, 26, 29, 37, 47, 49, 52, 57, 68, 69, 73, 86, 87, 90, 93).

L'inactivité physique est un des risques importants modifiable associé à la mortalité cardiovasculaire. Seulement 30% des patients peuvent être considérés comme régulièrement actifs contre 62% de la population générale. L'accessibilité à des services destinés à améliorer leur activité physique est pauvre. Une revue des différents guides de recommandations concernant l'activité physique chez les patients souffrant de schizophrénie a retenu 12 guides sur 30 selon des critères de qualité méthodologique. Les guides diffèrent sur la quantité d'information à transmettre, sur des spécifications concernant la personnalisation de l'information, l'intensité des exercices, l'exploration des préférences et blocages possibles. Les objectifs de l'activité physique (éviter l'augmentation de poids ou réduire le poids) sont inconsistants.

Une revue cochrane se basant sur 442 articles publiés n'a retenu que 3 études contrôlées, randomisées dont aucune n'était en double aveugle mais 2 étaient en simple aveugle : elles montrent que des programmes d'activités physique ont des effets positifs chez les patients souffrant de schizophrénie, tant sur le plan de la symptomatologie psychiatrique que sur le fonctionnement général mais l'effet reste limité sur les paramètres de santé physique comme le poids.

Une revue basée sur les articles publiés depuis 1990 a recensé l'effet de l'activité physique dans 7 études concernant des patients souffrant de schizophrénie, 17 concernant des patients souffrant de troubles affectifs et 22 concernant des sujets âgés souffrant de troubles neurodégénératifs. Le type d'activité physique était très différent d'une étude à l'autre. Cependant une méta-analyse d'études concernant la maladie d'Alzheimer montre que 3 sessions d'exercices physiques par semaine améliorent plus les capacités cognitives des participants qu'une ou deux sessions par semaine, même si le temps total d'exercice sur la semaine est équivalent. En revanche l'effet de la fréquence des sessions, à durée hebdomadaire cumulée égale n'est pas connu par rapport à l'amélioration de paramètres somatiques.

Concernant l'efficacité de l'activité physique sur les troubles somatiques, il a pu être montré sur des populations non psychiatriques que l'activité physique diminue la glycémie et la cholestérolémie, augmente le taux d'HDL, diminue l'importance du syndrome métabolique et contribue à faire baisser le poids. Les baisses



de poids sont cependant minimales (5% à 10%) mais elles ont malgré tout un effet sur la réduction de la morbidité (étude sur importante population, randomisée, sans aveugle). Cette faible baisse de poids est deux à trois fois inférieure aux attentes des patients ce qui n'est pas sans poser des problèmes de motivation (41).

Recommandations :

La sédentarité est plus grande chez les patients souffrant de schizophrénie.

Il est possible de réduire la sédentarité des patients souffrant de schizophrénie avec des programmes structurés d'activités physiques.

Les programmes d'activité physique doivent obtenir la participation du patient à des activités d'intensité suffisante et de durée suffisante plusieurs fois par semaines, pendant une période suffisante (ex : au moins 3 fois par semaine 30 mn d'exercices aérobies, c'est à dire permettant d'atteindre 60 % à 80 % de la fréquence cardiaque maximale estimée approximativement en soustrayant l'âge à 220 chez des personnes sans pathologie cardiaque, sur une durée de 16 semaines).

L'augmentation de l'activité physique chez les patients souffrant de schizophrénie a des effets positifs sur leur santé physique.

- Lutter contre le tabagisme (2, 5, 8, 32, 43, 51, 56, 59, 61, 74, 80, 94).
  - En facilitant l'accès à des addictologues.
  - En facilitant l'accès financier aux moyens de substitution : le forfait actuel couvrant un mois de substitution tabagique standard est nettement insuffisant.
  - En développant la sensibilisation des professionnels du domaine sanitaire et social à l'importance du problème.
  - En développant l'éducation des professionnels à la prise en charge de ces problèmes :
    - Méconnaissance de l'effet du tabagisme sur les taux plasmatiques de certains médicaments psychotropes.
    - Méconnaissance de l'effet du tabagisme sur les troubles psychiatriques.
    - Préjugés nombreux entraînant une attitude insuffisamment aidante.
    - Formation insuffisante aux problèmes éthiques liés au tabagisme.

Tous les établissements ou les services de soins recevant des patients ayant une pathologie psychiatrique lourde ou assurant le suivi ambulatoire de ces patients devraient pouvoir offrir à ces patients l'accès rapide à un soignant tabacologue et aux traitements adaptés en cas de demande d'aide à la diminution du risque tabagique.

Tous les établissements recevant des patients ayant une pathologie psychiatrique lourde devraient produire dans leur rapport annuel une statistique sur le nombre de patients fumeurs, le nombre de consultations d'un soignant tabacologue, et le volume de consommation des traitements de substitution nicotinique.

Les personnels des structures sanitaires, médico-sociales et sociales devraient être actifs dans la recherche de diminution du risque tabagique. En particulier ils ne devraient pas, en présence de personnes accueillies dans ces structures ou en présence de personnes dont ils ont la charge, avoir un comportement susceptible d'entretenir le tabagisme de ces personnes, ils ne devraient pas les alimenter en cigarettes, faciliter l'achat de cigarettes, fumer, ou présenter des stimuli associés au tabac comme par exemple des paquets de cigarettes visibles sous leurs vêtements. Les rapports annuels de ces structures devraient explicitement rapporter la politique de ces structures quant à la réduction du risque tabagique.

Les facilitations financières pour accéder à des traitements de substitution devraient être plus importantes pour les patients ayant des pathologies psychiatriques lourdes.

### **Agir sur l'accès et l'utilisation appropriée du dispositif de soins**

Les patients présentant des maladies mentales sévères ont une plus grande prévalence de troubles somatiques liée à des comportements et des habitudes de vie qui sont la conséquence de leurs troubles psychiatriques. Ils ont peu de moyens financiers pour prendre en charge des troubles somatiques chroniques.

La reconnaissance dans le cadre de l'ALD pour troubles psychiatriques des coûts liés à certaines pathologies somatiques est un des moyens d'améliorer l'accès aux soins.

- Doivent être pris en charge dans le cadre de l'ALD les coûts liés à la prise en charge des pathologies cardiologiques et des pathologies comprises dans le syndrome métabolique.

- Doivent être pris en charge dans le cadre de l'ALD l'utilisation des VSL ou taxis indispensables pour l'accès aux soins de certains patients qui ne peuvent pas utiliser d'autres ressources en raison de leurs troubles psychiatriques.
- Doivent être pris en charge dans le cadre de l'ALD les frais liés au sevrage tabagique : les dispositifs validés doivent être pris en charge sans limitation de temps ou de volume.
- Doivent être pris en charge dans le cadre de l'ALD les soins dentaires.

En raison de l'apathie, et des oublis des patients, la prise en charge de la dispensation quotidienne, ou hebdomadaire de traitement au domicile du patient, par une infirmière est une mesure adaptée chez de nombreux patients pour s'assurer d'une prise correcte des différents traitements psychiatriques et somatiques et pour observer d'éventuels effets secondaires qui ne sont pas toujours perçus par le patient.

Recommandations :

Il faut accroître la qualité de remboursement des soins pour les patients souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire.

La reconnaissance de la pathologie schizophrénie ou trouble bipolaire dans le cadre de l'ALD le permet et doit se traduire par :

La prise en charge des coûts liés aux pathologies cardiologiques, aux pathologies comprises dans le syndrome métabolique ainsi que celles liées à l'obésité morbide.

Il est souhaitable que le médecin traitant puisse assurer les consultations en tiers payant pour les motifs somatiques aussi bien que psychiatrique, pour favoriser la meilleure santé du patient.

La prise en charge de l'utilisation des VSL ou taxis indispensables pour l'accès aux soins.

La prise en charge des frais liés au sevrage tabagique sans limitation de temps ou de volume.

La prise en charge des soins dentaires.

### 3.4. Quelles formations et quelles informations pour permettre aux médecins traitants et aux médecins spécialistes de mieux appréhender ces patients ?

Dans l'étude CATIE, il a été montré que concernant les patients schizophrènes :

- 30% des diabètes ne sont pas traités,
- 62% des hypertensions ne sont pas traitées,
- 88% des dyslipidémies ne sont pas traitées.

La formation initiale des médecins dans le cadre du tronc commun (second cycle appelé à devenir master) doit intégrer, dans le cadre des enseignements concernant les urgences et la psychiatrie, un certain nombre d'heures spécifiquement dédiées à :

- la schizophrénie et le trouble bipolaire,
- les particularités de ces pathologies concernant les problèmes somatiques associés,
- les spécificités liées au défaut d'insight, au manque de motivation et aux difficultés d'adhésion concernant le suivi,
- la sensibilisation aux attitudes stigmatisantes,
- la connaissance des approches motivationnelles, des stratégies de communication avec les malades qui en découlent, et la connaissance des programmes psychoéducatifs proposés régionalement.

Lors de leur stage "urgences", les internes en médecine générale seront particulièrement sensibilisés à l'accueil et à la prise en charge des patients souffrant de troubles psychiatriques.

Les programmes de formation médicale continue doivent proposer les mêmes thèmes de travail et proposer des formations conjointes aux médecins généralistes et spécialistes, ainsi qu'aux autres professionnels de santé intervenant auprès de ces patients. Les autres intervenants seront, dans la mesure du possible, associés à ces formations : associations de patients et de familles, éducateurs, etc.

Ces formations doivent être considérées comme des priorités de santé publique.

Recommandations :

La formation initiale et la formation continue des professionnels de santé doivent intégrer les données nouvelles concernant la prise en charge des troubles somatiques dont peuvent souffrir les patients schizophrènes ou bipolaires.

### 3.5. Comment renforcer les liens et la communication entre les différents intervenants autour du patient ?

Un « programme de soins » inspiré du plan personnalisé de santé (PPS) de la HAS (cf. annexe 2) peut être un outil opérant pour la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire.

### 3.6. Que faire lorsque le patient n'a pas de médecin traitant autre que le psychiatre ?

Il est souhaitable que le patient ait un médecin généraliste pour s'occuper de son suivi somatique. Cependant, certains patients consultent directement le psychiatre, souvent dans le contexte d'une hospitalisation. Par la suite, il n'est pas rare qu'en raison de son défaut d'initiative, de ses angoisses par rapport à tout nouvel interlocuteur, surtout si celui-ci connaît mal son problème, le patient soit réticent à choisir un médecin généraliste. Le psychiatre aura dans ce cas naturellement la charge de gérer les problèmes somatiques du patient, le temps qu'il arrive à trouver un relais auprès d'un confrère généraliste et à obtenir l'adhésion effective du patient à cette évolution (38, 39, 60, 67, 76, 89).

Si le médecin psychiatre est choisi comme médecin traitant par le patient, il pourra, dans le cadre du parcours de soins, adresser son patient à un médecin généraliste (36).

Que faire lorsque le patient n'a pas de psychiatre ? Il est souhaitable que le patient souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire ayant un médecin traitant spécialiste en médecine générale soit conjointement suivi par un médecin psychiatre. Le médecin traitant essaiera de convaincre le patient d'accepter au moins la rencontre avec un psychiatre pour un avis (89).

Recommandations :

Le patient souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire devrait avoir un médecin traitant.

Il devrait avoir eu au moins un avis psychiatrique.

Le médecin traitant doit être dans la mesure du possible un médecin généraliste.

S'il est impossible au patient de choisir un médecin généraliste comme médecin traitant, le médecin psychiatre assurera cette fonction. Dans ce cas, soit il gèrera directement les problèmes somatiques du patient avec les médecins spécialistes concernés, soit il délèguera cette mission à un médecin généraliste.

## Bibliographie du chapitre 3

1. Acorn S. Mental and physical health of homeless persons who use emergency shelters in Vancouver. *Hosp Community Psychiatry*. 1993 Sep;44(9):854-7.
2. Addington J, el-Guebaly N, Campbell W, Hodgins DC, Addington D. Smoking cessation treatment for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1998 Jul;155(7):974-6.
3. Andersen HS. Mental health in prison populations. A review - with special emphasis on a study of Danish prisoners on remand. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(424):5-59.
4. Archie S, Wilson JH, Osborne S, Hobbs H, McNiven J. Pilot study : access to fitness facility and exercise levels in olanzapine-treated patients. *Can J Psychiatry*. 2003 Oct;48(9):628-32.
5. Bayer R and Stuber J. Tobacco control, stigma, and public health: rethinking the relations. *Am J Public Health* 2006 96: 47-50.
6. Beebe LH, Smith K, Burk R, McIntyre K, Dessieux O, Tavakoli A, Tennison C, Velligan D. Effect of a motivational intervention on exercise behavior in persons with schizophrenia spectrum disorders. *Community Ment Health J*. 2011 Dec;47(6):628-36.
7. Beebe LH, Tian L, Morris N, Goodwin A, Allen SS, Kuldau J. Effects of exercise on mental and physical health parameters of persons with schizophrenia. *Issues Ment Health Nurs*. 2005 Jul;26(6):661-76.
8. Bernard PP, Esseul EC, Raymond L, Dandonneau L, Xambo JJ, Carayol MS, Ninot GJ. Counseling and exercise intervention for smoking reduction in patients with schizophrenia : a feasibility study. *Arch Psychiatr Nurs*. 2013 Feb;27(1):23-31.
9. Brar JS, Ganguli R, Pandina G, Turkoz I, Berry S, Mahmoud R. Effects of behavioral therapy on weight loss in overweight and obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005 Feb;66(2):205-12.
10. Brugha TS, Wing JK, Smith BL. Physical health of the long-term mentally ill in the community. Is there unmet need ? *Br J Psychiat* 1989 155: 777-781.
11. Casey DA, Rodriguez M, Northcott C, Vickar G, Shihabuddin L. Schizophrenia: medical illness, mortality, and aging. *Int J Psychiatry Med*. 2011;41(3):245-51.
12. Centorrino F, Wurtman JJ, Duca KA, Fellman VH, Fogarty KV, Berry JM, Guay DM, Romeling M, Kidwell J, Cincotta SL, Baldessarini RJ. Weight loss in overweight patients maintained on atypical antipsychotic agents. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Jun;30(6):1011-6.
13. Cerimele JM, Katon WJ. Associations between health risk behaviors and symptoms of schizophrenia and bipolar disorder : a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013 Jan;35(1):16-22.
14. Chapman S. Falling prevalence of smoking: how low can we go ? *Tob Control* 2007 16: 145-147.
15. Citrome L, Yeomans D. Do guidelines for severe mental illness promote physical health and well-being ? *J Psychopharm* 2005 19(Suppl.): 102-109.
16. Cooke BK, Magas LT, Virgo KS, Feinberg B, Aditjanjee A, Johnson FE. Appendectomy for appendicitis in patients with schizophrenia. *Am J Surg* 2007 193: 41-48.
17. Daumit GL, Pronovost PJ, Anthony CB, Guallar E, Steinwachs DM, Ford DE. Adverse events during medical and surgical hospitalizations for persons with schizophrenia. *Archs Gen Psychiat* 2006 63: 267-272.
18. De Hert M, Peuskens B, van Winkel R, Kalnicka D, Hanssens L, Van Eyck D, Wyckaert S, Peuskens J. Body weight and self-esteem in patients with schizophrenia evaluated with B-WISE. *Schizophr Res*. 2006 Dec;88(1-3):222-6.
19. De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, Mercken V, Peuskens J, Sweers K, van Winkel R, Mitchell AJ. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry*. 2011 Aug;199(2):99-105.
20. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. 2009 Sep;24(6):412-24.
21. De Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005 76: 135-157.
22. Dervaux A, Laqueille X. Tobacco and schizophrenia : therapeutic aspects. *Encephale*. 2007 Sep;33(4 Pt 1):629-32.
23. Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, Khushalani S, Schroeder J, Yolken RH. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011. *Psychiatr Serv*. 2013 Jan;64(1):44-50.
24. Dixon L, Postrado L, Delahanty J, Fischer P, Lehman A. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health. *J Nerv Ment Dis* 1999 187: 496-502.
25. Druss BG. Improving medical care for persons with serious mental illness: challenges and solutions. *J Clin Psychiat* 2007 68(Suppl. 4): 40-44.
26. Druss BG, Bradford DW, Rosenheck RA, Radford MJ, Krumholz HM. Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 2000 283: 506-511.
27. Druss BG, Rorhbaugh RM, Levinson CM, Rosenheck RA. Integrated medical care for patients with serious psychiatric illness: a randomized trial. *Archs Gen Psychiat* 2001 58: 861-868.
28. Druss BG, Zhao L, von Esenwein SA, Bona JR, Fricks L, Jenkins-Tucker S, Sterling E, Diclemente R, Lorig K. The Health and Recovery Peer (HARP) Program : a peer-led intervention to improve medical self-management for persons with serious mental illness. *Schizophr Res*. 2010 May;118(1-3):264-70.
29. Duraiswamy G, Thirthalli J, Nagendra HR, Gangadhar BN. Yoga therapy as an add-on treatment in the management of patients with schizophrenia - a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Sep;116(3):226-32.

30. Dworkin RH. Pain insensitivity in schizophrenia: a neglected phenomenon and some implications. *Schizophr Bull* 1994 20: 235-248.
31. Evans S, Newton R, Higgins S. Nutritional intervention to prevent weight gain in patients commenced on olanzapine : a randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005 Jun;39(6):479-86.
32. Fagerström K, Aubin HJ. Management of smoking cessation in patients with psychiatric disorders. *Curr Med Res Opin*. 2009 Feb;25(2):511-8.
33. Falissard B, Loze JY, Gasquet I, Duburc A, de Beaurepaire C, Fagnani F, Rouillon F. Prevalence of mental disorders in French prisons for men. *BMC Psychiatry*. 2006 Aug 21;6:33.
34. Folsom D, Jeste DV. Schizophrenia in homeless persons : a systematic review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 2002 Jun;105(6):404-13.
35. George TP, Wu BS, Weinberger AH. A Review of Smoking Cessation in Bipolar Disorder : Implications for Future Research. *J Dual Diagn* . 2012 January 1; 8(2): 126-130.
36. Golomb BA, Pyne JM, Wright B, Jaworski B, Lohr JB, Bozzette SA. The role of psychiatrists in primary care of patients with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2000 51: 766-773.
37. Gorczynski P, Faulkner G. Exercise therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD004412.
38. Griswold KS, Servoss TJ, Leonard KE, Pastore PA, Smith SJ, Wagner C, et al. Connections to primary medical care after psychiatric crisis. *J Am Board Fam Pract* 2005 18: 166-172.
39. Griswold KS, Zayas LE, Pastore PA, Smith SJ, Wagner CM, Servoss TJ. Primary care after psychiatric crisis : a qualitative analysis. *Ann Fam Pract* 2008 6: 38-43.
40. Henry JM, Boyer L, Belzeaux R, Baumstarck-Barrau K, Samuelian JC. Mental disorders among homeless people admitted to a French psychiatric emergency service. *Psychiatr Serv*. 2010 Mar;61(3):264-71.
41. Himelhoch S, Leith J, Goldberg R, Kreyenbuhl J, Medoff D, Dixon L Care and Management of Cardiovascular Risk Factors among Individuals with Schizophrenia and Type 2 Diabetes Who Smoke. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 ; 31(1): 30-32.
42. Hippisley-Cox J, Parker C, Coupland C, Vinogradova Y. Inequalities in the primary care of patients with coronary heart disease and serious mental health problems : a cross-sectional study. *Heart* 2007;93:1256-1262.
43. Horst WD, Klein MW, Williams D, Werder SF. Extended use of nicotine replacement therapy to maintain smoking cessation in persons with schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2005;1(4) 349-355.
44. Jablensky A, McGrath J, Herrman H, Castle D, Gureje O, Evans M, et al. Psychotic disorders in urban areas : an overview of the Study on Low Prevalence Disorders. *Aust N Z J Psychiat* 2000 34: 221-236.
45. Kelly DL, McMahon RP, Wehring HJ, Liu F, Mackowick KM, Boggs DL, Warren KR, Feldman S, Shim JC, Love RC, Dixon L. Cigarette Smoking and Mortality Risk in People With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* vol. 37 no. 4 pp. 832-838, 2011.
46. Kemp V, Bates A, Isaac M. Behavioural interventions to reduce the risk of physical illness in persons living with mental illness. *Curr Opin Psychiat* 2009 22: 194-199.
47. Kilbourne AM, Morden NE, Austin K, Ilgen M, McCarthy JF, Dalack G, Blow FC. Excess heart-disease-related mortality in a national study of patients with mental disorders : identifying modifiable risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 Nov-Dec;31(6):555-63.
48. Kisely S, Cox M, Smith M, Lawrence D, Maaten S. Inequitable access for mentally ill patients to some medically necessary procedures. *Can Med Assoc J* 2007 176: 779-784.
49. Knöchel C, Oertel-Knöchel V, O'Dwyer L, Prvulovic D, Alves G, Kollmann B, Hampel H. Cognitive and behavioural effects of physical exercise in psychiatric patients. *Prog Neurobiol*. 2012 Jan;96(1):46-68.
50. Koran LM, Sox HC, Marton KI, Moltzen S, Sox CH, Kraemer HC, et al. Medical evaluation of psychiatric patients. I. Results in a state mental health system. *Archs Gen Psychiat* 1989 46: 733-740.
51. Kotov R, Guey LT, Bromet EJ, Schwartz JE. Smoking in Schizophrenia : Diagnostic Specificity, Symptom Correlates, and Illness Severity. *Schizophrenia Bulletin* vol. 36 no. 1 pp. 173-181, 2010.
52. Kwon JS, Choi JS, Bahk WM, Yoon Kim C, Hyung Kim C, Chul Shin Y, Park BJ, Geun Oh C. Weight management program for treatment-emergent weight gain in olanzapine-treated patients with schizophrenia or schizoaffective disorder : A 12-week randomized controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2006 Apr;67(4):547-53.
53. Laporte A, Chauvin P et coll. Samenta. La santé mentale et les addictions chez les personnes sans logement personnel d'Île-de-France. Observatoire du Samusocial de Paris, Inserm 2011 <http://www.onpes.gouv.fr/SAMENTA-Enquete-sur-la-SAnte.html>  
<http://observatoire.samusocial-75.fr/PDF/Samenta/Colloque/Session%201/LAPORTE%20CHAUVIN.pdf>
54. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res*. 2011 Sep;131(1-3):101-4.
55. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012 Mar;25(2):83-8.
56. Leong GB, Horn M. Economic motivation for smoking cessation in chronic psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1989 Dec;80(6):657-8.
57. Lindamer LA, McKibbin C, Norman GJ, Jordan L, Harrison K, Abeyesinhe S, Patrick K. Assessment of physical activity in middle-aged and older adults with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008 Sep;104(1-3):294-301.
58. Littrell KH, Hilligoss NM, Kirshner CD, Petty RG, Johnson CG. The effects of an educational intervention on antipsychotic-induced weight gain. *J Nurs Scholarsh*. 2003;35(3):237-41.
59. Mackowick KM, Lynch MJ, Weinberger AH, George TP. Treatment of tobacco dependence in people with mental health and addictive disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 Oct;14(5):478-85.
60. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, et al. Physical health monitoring of

- patients with schizophrenia. *Am J Psychiat* 2004 161: 1334-1349.
61. McChargue DE, Gulliver SB, Hitsman B. Would smokers with schizophrenia benefit from a more flexible approach to smoking treatment ? *Addiction*. 2002 Jul;97(7):785-93; discussion 795-800.
  62. McClave AK, McKnight-Eily LR, Davis SP, Dube SR. Smoking characteristics of adults with selected lifetime mental illnesses : results from the 2007 National Health Interview Survey. *Am J Public Health*. 2010 Dec;100(12):2464-72.
  63. McCreddie RG, Kelly C, Connolly M, Williams S, Baxter G, Lean M, Paterson JR. Dietary improvement in people with schizophrenia : randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2005 Oct;187:346-51.
  64. McIntyre RS, Soczynska JK, Beyer JL, Woldeyohannes HO, Law CWY, Miranda A, et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: reprioritizing unmet needs. *Curr Opin Psychiat* 2007 20: 406-416.
  65. McKibbin CL, Patterson TL, Norman G, Patrick K, Jin H, Roesch S, Mudaliar S, Barrio C, O'Hanlon K, Griver K, Sirkin A, Jeste DV. A lifestyle intervention for older schizophrenia patients with diabetes mellitus : a randomized controlled trial. *Schizophr Res*. 2006 Sep;86(1-3):36-44.
  66. McKibbin CL, Golshan S, Griver K, Kitchen K, Wykes TL. A healthy lifestyle intervention for middle-aged and older schizophrenia patients with diabetes mellitus: a 6-month follow-up analysis. *Schizophr Res*. 2010 Aug;121(1-3):203-6.
  67. Meadows GN. Establishing a collaborative service model for primary mental health care. *Med J Aust* 1998 168: 162-165.
  68. Menza M, Vreeland B, Minsky S, Gara M, Radler DR, Sakowitz M. Managing atypical antipsychotic-associated weight gain : 12-month data on a multimodal weight control program. *J Clin Psychiatry*. 2004 Apr;65(4):471-7.
  69. Methapatara W, Srisurapanont M. Pedometer walking plus motivational interviewing program for Thai schizophrenic patients with obesity or overweight : a 12-week, randomized, controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011 Jun;65(4):374-80.
  70. Mitchell BD. Clustering of schizophrenia with other comorbidities - what can we learn ? *Schizophr Bull*. 2009 Mar;35(2):282-3. doi: 10.1093/schbul/sbn189. Epub 2009 Jan 27.
  71. Mitchell AJ, Malone D, Doebbeling CC. Quality of medical care for people with and without comorbid mental illness and substance misuse : systematic review of comparative studies. *Br J Psychiat* 2009 194: 491-499.
  72. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry*. 1991 May;36(4):239-45.
  73. Pendlebury J, Haddad P, Dursun S. Evaluation of a behavioural weight management programme for patients with severe mental illness : 3 year results. *Hum Psychopharmacol*. 2005 Aug;20(6):447-8
  74. Prochaska JJ, Fletcher L, Hall SE, Hall SM. Return to smoking following a smoke-free psychiatric hospitalisation. *Am J Addict* 2006 15: 15-22.
  75. Robson D, Gray R. Serious mental illness and physical health problems : a discussion paper. *Int J Nursing Studies* 2007 44: 457-466.
  76. Saliou V, Fichelle A, McLoughlin M, Thauvin I, Lejoyeux M. Psychiatric disorders among patients admitted to a French medical emergency service. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005 Jul-Aug;27(4):263-8.
  77. Sartorius N. Physical illness in people with mental disorders. *World Psychiat* 2007 6: 3-4.
  78. Sartorius N. Stigmatized illnesses and health care. *Croat Med J* 2007 48: 396-397.
  79. Sokal J, Messias E, Dickerson FB, Kreyenbuhl J, Brown CH, Goldberg RW, Dixon LB. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *J Nerv Ment Dis*. 2004 Jun;192(6):421-7.
  80. Strasser K, Moeller-Saxone K, Meadows G, Hocking B, Stanton J, Kee P. Smoking cessation in schizophrenia. General practice guidelines. *Aust Fam Physician*. 2002 Jan;31(1):21-4.
  81. Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Self-reported body weight perception and dieting practices in community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005 Jun 15;75(2-3):425-32.
  82. Susser E, Struening EL, Conover S. Psychiatric problems in homeless men. Lifetime psychosis, substance use, and current distress in new arrivals at New York City shelters. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Sep;46(9):845-50.
  83. Susser ES, Struening EL. Diagnosis and screening for psychotic disorders in a study of the homeless. *Schizophr Bull*. 1990;16(1):133-45.
  84. Szoke A, Trandafir A, Dupont ME, Meary A, Schurkoff F, Leboyer M. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiat* 2008 192: 248-257.
  85. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia : a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):620-7.
  86. Vancampfort D, Probst M, Scheewe T, Maurissen K, Sweers K, Knapen J, De Hert M. Lack of physical activity during leisure time contributes to an impaired health related quality of life in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011 Jul;129(2-3):122-7.
  87. Vancampfort D, Probst M, Sweers K, Maurissen K, Knapen J, De Hert M. Relationships between obesity, functional exercise capacity, physical activity participation and physical self-perception in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2011 Jun;123(6):423-30.
  88. Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009 374: 635-645.
  89. Vreeland B. Bridging the gap between mental and physical health : a multidisciplinary approach. *J Clin Psychiat* 2007 68(Suppl. 4): 26-33.
  90. Vreeland B, Minsky S, Menza M, Rigassio Radler D, Roemheld-Hamm B, Stern R. A program for managing weight gain associated with atypical antipsychotics. *Psychiatr Serv*. 2003 Aug;54(8):1155-7.
  91. Welsh KJ, Patel CB, Fernando RC, Torres JD, Medrek SK, Schnapp WB, Brown CA, Buck DS. Prevalence of bipolar disorder and schizophrenia in Houston Outreach Medicine, Education, and Social Services (HOMES)

- Clinic patients: implications for student-managed clinics for underserved populations. *Acad Med.* 2012 May;87(5):656-61.
92. Wolff N, Shi J, Fabrikant N, Schumann BE. Obesity and weight-related medical problems of incarcerated persons with and without mental disorders. *J Correct Health Care.* 2012 Jul;18(3):219-32.
  93. Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain. A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2008 299: 183-193.
  94. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, Zvolensky M, Adler LE, Audrain-McGovern J, Breslau N, Brown RA, George TP, Williams J, Calhoun PS, Riley WT. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders : National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res.* 2008 Dec;10(12):1691-715.

