

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2012

Thèse n°

### **THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 24/10/2012 à Poitiers  
par **Monsieur Matthieu Beysens**

**Quel suivi cardiométabolique des patients traités par  
antipsychotiques ?**  
Enquête auprès des généralistes et des psychiatres du Poitou-Charentes

#### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Monsieur le Professeur Jean-Louis Senon

**Membres** : Monsieur le Professeur Richard Marechaud

Monsieur le Professeur Daniel Herpin

Monsieur le Professeur Marc Paccalin

**Directeur de thèse** : Madame le Docteur Béatrice Deslandes



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



*Le Doyen,*

Année universitaire 2012 - 2013

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie
15. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
16. EUGENE Michel, physiologie
17. FAURE Jean-Pierre, anatomie
18. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
19. FROMONT-HANKARD Gaëlle, anatomie et cytologie pathologiques
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HANKARD Régis, pédiatrie
30. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
31. HERPIN Daniel, cardiologie
32. HOUETO Jean-Luc, neurologie
33. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
34. IRANI Jacques, urologie
35. JABER Mohamed, cytologie et histologie
36. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (détachement)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino- Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
44. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (surnombre)
45. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (surnombre)
46. MARECHAUD Richard, médecine interne
47. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
48. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
49. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
50. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
51. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
52. NEAU Jean-Philippe, neurologie
53. ORIOT Denis, pédiatrie
54. PACCALIN Marc, gériatrie
55. PAQUEREAU Joël, physiologie
56. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
57. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
58. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
59. POURRAT Olivier, médecine interne
60. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
61. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
62. RICHER Jean-Pierre, anatomie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

***Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers***

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
13. HURET Jean-Loup, génétique
14. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
17. MIGEOT Virginie, santé publique
18. ROY Lydia, hématologie
19. SAPANET Michel, médecine légale
20. THILLE Arnaud, réanimation
21. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

***Professeur des universités de médecine générale***

GOMES DA CUNHA José

***Professeur associé des disciplines médicales***

SCEPI Michel, thérapeutique et médecine d'urgence

***Maîtres de Conférences associés de Médecine générale***

BINDER Philippe  
BIRAULT François  
FRECHE Bernard  
GIRARDEAU Stéphane  
GRANDCOLIN Stéphanie  
PARTHENAY Pascal  
VALETTE Thierry

***Professeur certifié d'Anglais***

DEBAIL Didier

***Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine***

MAGNET Sophie, bactériologie - virologie

***Professeurs émérites***

1. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales
2. DABAN Alain, oncologie radiothérapie
3. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
4. GIL Roger, neurologie
5. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie

***Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires***

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
7. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
8. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
9. BURIN Pierre, histologie
10. CASTETS Monique, bactériologie - virologie - hygiène
11. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
12. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
13. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
14. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
15. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
16. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
17. GOMBERT Jacques, biochimie
18. GRIGNON Bernadette, bactériologie
19. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
20. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
21. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
22. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
23. MARILLAUD Albert, physiologie
24. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
25. PATTE Dominique, médecine interne
26. PATTE Françoise, pneumologie
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

*A Monsieur le Professeur Jean-Louis Senon,  
Qui nous a fait le grand honneur de présider cette thèse.  
Veuillez trouver en ces mots l'expression de ma reconnaissance et de ma plus haute estime.*

*A Monsieur le Professeur Richard Marechaud,  
Qui nous a fait l'honneur de juger ce travail.  
Veuillez trouver ici mes remerciements et le témoignage de mon plus profond respect.*

*A Monsieur le Professeur Daniel Herpin,  
Qui nous a fait l'honneur de participer à ce jury.  
Veuillez accepter mes remerciements et l'expression de ma sincère gratitude.*

*A Monsieur le Professeur Marc Paccalin,  
Qui nous a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.  
Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma plus haute considération.*

*Au Docteur Béatrice Deslandes,  
Je ne te remercierai jamais assez pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour ton soutien  
et ta patience. Merci surtout de m'avoir fait partager ton humanisme, ton expérience et tes  
compétences. Plus qu'un enseignement, un exemple pour moi ils resteront. Merci pour le  
temps pris au détriment de ta famille. Sois certaine de mon estime et de ma sincère amitié.*

*Au Docteur Renaud Bernadet et aux membres de la SREP,  
Pour m'avoir permis d'améliorer ce travail.  
Recevez mes remerciements les plus chaleureux.*

*Au Docteur Pascale Puzos,  
Je vous remercie très sincèrement pour vos conseils avisés et pour avoir pris de votre temps.*

*Au Docteur Emmanuelle Bergeal,  
Merci infiniment pour votre aide statistiquement significative et plus que bienvenue.*

*A tous les médecins qui ont pris de leur temps pour répondre à cette étude.*

*Aux Docteurs François, Tricot, Gombert, Chanel, Camard, Pain, Rouffineau, Fleury ainsi qu'  
à tous ceux qui m'ont formé à l'exercice de l'art médical. Puissent ces quelques mots vous  
témoigner de mon immense respect et de mon éternelle reconnaissance.*

*Je dédie ce travail :*

*A Emilie, pour ta patience, ton aide et surtout pour le bonheur de vivre à tes côtés.  
A nos instants de magie, à l'aurore sur ces fleuves, et à notre rayon de soleil.  
Merci ma belle pour tout cela et pour nos beaux moments à venir.*

*A Noé, pour ton rire, tes sourires et la joie que tu me procures chaque jour.  
Merci bonhomme de m'avoir attendu pour te lancer fièrement debout.*

*A mes parents, pour m'avoir donné le goût des études et celui de voyager.  
Ils m'ont emmené jusqu'ici, je ne vous en remercierai jamais assez.  
Maman, à la terre rouge des hauts plateaux.  
Papa, aux plaisirs des mers.*

*A mes grand parents, pour Le Rouret et ses moments heureux.*

*A ma sœur Marion, merci pour ton affection et pour ton aide.  
A charge de revanche prochainement, chère consoeur.*

*A mes frères Christian et Jonathan, je vous souhaite de vous réussir,  
dans la vie que vous choisirez.*

*A mes cousines et toute ma famille,  
Je vous embrasse et pense souvent à vous.*

*A la famille cubaine et sa joie de vivre,*

*Aux enfants de la Fournière et à leurs parents,  
pour les heureux moments et les réveils matinaux.*

*Aux amis d'ici et d'ailleurs, au Syrien et aux Strasbourgeois, aux Mousquetaires malgaches,  
aux Chinois marseillais, aux Maltais parisiens, aux Antillais toulousains, aux Poitevins  
marcéens, aux jongleurs Pictaviens, aux Arsais combalais, à l'Indien québécois, aux  
Gersoix vendéens, aux Bordelais, aux Rochelais ou Saint-Louisiens, aux Equinoxiens, aux  
Eurockéens, aux Lamartiniens,  
Et à tous les autres,  
Merci pour votre amitié,  
Que nos chemins se croisent souvent.*

*A tous les Thésée face au Minotaure.*

*Et à Thomas.*

*"Désordre dans le corps, erreur dans l'esprit, l'un nourrissant l'autre, voilà le réel de l'imagination."*

*Alain (1868-1951)  
Système des beaux-arts - 1920.*

# TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>1</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>II. ÉTAT DES CONNAISSANCES - REVUE DE LA LITTÉRATURE</b> .....	<b>9</b>
<b>II.1 LES ANTIPSYCHOTIQUES - GÉNÉRALITÉS</b> .....	<b>9</b>
II.1.1 Un peu d'histoire.....	9
II.1.2 Définitions.....	11
II.1.3 Classifications.....	11
II.1.4 Pharmacologie – Mécanismes d'actions.....	15
II.1.5 Indications de prescriptions actuelles.....	17
II.1.5.1 Généralités.....	17
II.1.5.2 Schizophrénies et autres troubles psychotiques.....	18
II.1.5.3 Troubles bipolaires.....	19
II.1.5.4 Cas particuliers des personnes âgées.....	20
II.1.5.5 Épisodes dépressifs majeurs.....	22
II.1.5.6 Autres indications.....	22
II.1.6 Effets indésirables.....	23
II.1.6.1 Généralités.....	23
II.1.6.2 Aspects économiques des effets indésirables.....	24
II.1.6.3 Principaux effets indésirables non cardiométaboliques.....	25
<b>II.1.7 LES EFFETS CARDIOMÉTABOLIQUES</b> .....	<b>29</b>
II.1.7.1 Généralités.....	29
II.1.7.2 Prise de poids.....	30
II.1.7.3 Diabète induit par les antipsychotiques.....	34
II.1.7.4 Dyslipidémies induites par les antipsychotiques.....	37
II.1.7.5 Syndrome métabolique induit par les antipsychotiques.....	38
II.1.7.6 Hypertension artérielle.....	40
II.1.7.7 Hypotension artérielle et tachycardie.....	40
II.1.7.8 Morts subites d'origine cardiaque.....	41
II.1.7.9 Cardiopathies ischémiques.....	42
II.1.7.10 Myocardites et cardiomyopathies.....	44
II.1.7.11 Allongement du QTc et Torsades de pointes.....	45
II.1.7.11.1 Généralités.....	45
II.1.7.11.2 Définitions de l'allongement du QTc.....	46
II.1.7.11.3 Mesure de l'intervalle QT et calcul du QTc.....	47
II.1.7.11.4 Physiopathologie de l'élévation du QT par les AP.....	48
II.1.7.11.5 Facteurs prédisposant aux TdP sous traitement AP.....	49
II.1.7.11.6 Allongement du QT selon les antipsychotiques.....	50
II.1.7.11.7 Cas particuliers des personnes âgées.....	53
<b>II.2 RECOMMANDATIONS DE SUIVI ET DE PRISE EN CHARGE</b> .....	<b>54</b>
II.2.1 Généralités sur les recommandations actuelles.....	54
II.2.2 Recommandations françaises.....	54
II.2.2.1 Recommandations de l'AFSSAPS.....	54
II.2.2.2 Autres recommandations françaises (Saravane et al., 2009).....	55
II.2.3 Recommandations européennes (De Hert et al., 2009).....	57
II.2.3.1 Détermination du risque cardiovasculaire initial.....	57
II.2.3.2 Choix de l'antipsychotique.....	58
II.2.3.3 Prise en charge des facteurs de risque CV.....	59

II.2.3.4 Compléments / modifications récentes .....	61
II.2.4 Suivi du QTc et du risque de torsades de pointes.....	61
II.2.5 Cas particulier des personnes âgées .....	63
II.2.6 Évaluations du suivi des recommandations .....	65
II.2.7 Comparaisons des recommandations .....	66
II.2.8 Propositions de recommandations.....	67
<b>II.3 LES RAISONS D'UNE PRISE EN CHARGE DÉFAILLANTE.....</b>	<b>69</b>
II.3.1 Facteurs associés au patient et à sa pathologie .....	69
II.3.2 Facteurs associés au psychiatre .....	71
II.3.3 Facteurs associés au médecin traitant et aux autres médecins.....	73
II.3.4 Facteurs associés à l'organisation et aux systèmes de soins.....	76
<b>III. PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>79</b>
<b>IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....</b>	<b>82</b>
IV.1 Type d'étude réalisée .....	82
IV.2 Populations de l'étude.....	82
IV.3 Constitution des échantillons.....	82
IV.4 Élaboration du questionnaire : outil de recueil des données .....	83
IV.5 Modalités d'envoi et de recueil des données .....	83
IV.6 Période de recueil des données.....	83
IV.7 Outils de saisies et d'analyses des données .....	83
IV.8 Variables étudiées .....	84
IV.9 Types d'analyses réalisées.....	85
IV.10 Analyse des données de remboursements de la CNAMTS .....	86
<b>V. RÉSULTATS.....</b>	<b>87</b>
V.1 Caractéristiques de la population / Taux de réponse .....	87
V.2 Réponses aux questions générales.....	88
V.3 Contenu du bilan pré-thérapeutique .....	90
V.4 Contenu du suivi cardiométabolique.....	92
V.5 Attitudes des médecins en cas d'anomalies .....	94
V.6 Avis sur la qualité de suivi et de prise en charge des patients.....	95
V.7 Sentiment d'isolement des médecins et ses relations.....	97
V.8 Difficultés de communication et existence d'un projet de soins .....	98
V.9 Définition de l'acteur principal du suivi cardiométabolique .....	99
V.10 Avis sur le mode de communication préférentiel .....	100
V.11 Avis sur des propositions d'amélioration d'organisation du suivi.....	101
V.12 Résultats des propositions et des commentaires libres .....	102
V.13 Nombres de boîtes d'AP remboursées en France entre 2008 et 2010 .....	104
V.13.1 Données globales.....	104
V.13.2 Données concernant les APSG .....	105
V.13.3 Données concernant les APPG .....	106
<b>VI. DISCUSSION.....</b>	<b>107</b>
VI.1 Chiffres de remboursements de la CNAMTS et utilisation des AP .....	107
VI.2 Résultats de l'enquête .....	109
VI.3 Principaux enseignements de notre travail .....	116
VI.3.1 Au sujet de l'utilisation des antipsychotiques en France .....	116
VI.3.2 Au sujet des résultats de notre étude .....	116
VI.4 Limites et biais de notre travail .....	117
VI.4.1 Au sujet de l'analyse des chiffres de la CNAM .....	117
VI.4.2 Au sujet des résultats de notre étude .....	118
VI.5 Propositions d'amélioration.....	118
<b>VII. CONCLUSION .....</b>	<b>121</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>122</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>140</b>

# **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

## **ANNEXES**

<i>Annexe 1: Principales indications des APSG .....</i>	<i>124</i>
<i>Annexe 2: Indications des principaux AP à longue durée d'action (formes injectables) .....</i>	<i>125</i>
<i>Annexe 3: Principales indications des APPG (per os).....</i>	<i>126</i>
<i>Annexe 4: Principaux effets indésirables des antipsychotiques.....</i>	<i>128</i>
<i>Annexe 5: Différents critères du syndrome métabolique .....</i>	<i>129</i>
<i>Annexe 6: Niveau de contrainte d'association de deux médicaments donnant des torsades de pointes .....</i>	<i>130</i>
<i>Annexe 7: Questionnaire de l'enquête adressé aux psychiatres et aux généralistes.....</i>	<i>131</i>
<i>Annexe 8: Tableau de distribution du « p » selon les médecins et les réponses au questionnaire .....</i>	<i>135</i>
<i>Annexe 9: Transcription des commentaires et des propositions des médecins .....</i>	<i>136</i>

## **TABLEAUX**

<i>Tableau 1: Prévalence et RR des facteurs de risques cardiovasculaires modifiables .....</i>	<i>6</i>
<i>Tableau 2: Classification chimique des antipsychotiques de 1ère génération.....</i>	<i>12</i>
<i>Tableau 3: Classification chimique des antipsychotiques de 2nd génération .....</i>	<i>12</i>
<i>Tableau 4: Effets des antipsychotiques selon la voie dopaminergique concernée.....</i>	<i>15</i>
<i>Tableau 5: Indications des antipsychotiques chez les personnes âgées en 2004 .....</i>	<i>21</i>
<i>Tableau 6: Posologies recommandées chez le sujet âgé.....</i>	<i>22</i>
<i>Tableau 7: Type et fréquence des effets indésirables (EI), taux de non-observance liés à l'utilisation des AP ..</i>	<i>24</i>
<i>Tableau 8: Anomalies métaboliques associées au traitement par antipsychotiques atypiques.....</i>	<i>30</i>
<i>Tableau 9: Facteurs de risques prédictifs d'une prise de poids sous antipsychotiques .....</i>	<i>32</i>
<i>Tableau 10: Comparaison des deux types de diabète sucré décrits avec les antipsychotiques atypiques.....</i>	<i>36</i>
<i>Tableau 11: Valeurs limites du QTc selon l'AHA et l'ACCF .....</i>	<i>47</i>
<i>Tableau 12: Principaux facteurs de risque de TdP sous traitement antipsychotique .....</i>	<i>49</i>
<i>Tableau 13: Antipsychotiques et risque de TdP selon l'Arizona CERT.....</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 14: Effets des antipsychotiques sur la durée du QTc et la survenue de TdP .....</i>	<i>52</i>
<i>Tableau 15: Proposition de classification des AP selon le risque d'allongement du QTc et de TdP .....</i>	<i>53</i>
<i>Tableau 16: Recommandations de l'AFSSAPS.....</i>	<i>55</i>
<i>Tableau 17: Recommandations de suivi selon Saravane .....</i>	<i>56</i>
<i>Tableau 18: Recommandations de suivi des patients schizophrènes .....</i>	<i>66</i>
<i>Tableau 19: Proposition de protocole de suivi des patients traités par antipsychotiques.....</i>	<i>68</i>

## **FIGURES**

Figure 1: Classification de Lambert et Revol (1960).....	13
Figure 2: Proposition d'une classification pharmacologique des antipsychotiques par Costentin .....	14
Figure 3: Prise de poids après 10 semaines de traitement aux doses standards .....	31
Figure 4: Distribution des courbes du QTc .....	47
Figure 5: Allongement du QTc en ms sous antipsychotiques à doses maximales journalières .....	51
Figure 6: Risques relatifs de développement d'une maladie cardiovasculaire fatale .....	58
Figure 7: Suivi de l'élévation du QT sous traitement(s) antipsychotique(s) .....	62
Figure 8: Risques d'allongement du QT sous traitement AP chez les personnes âgées et recommandations .....	64
Figure 9: Réponses aux questions générales selon les spécialités .....	88
Figure 10: Contenu du bilan préthérapeutique selon les spécialités .....	90
Figure 11: Contenu du suivi cardiométabolique selon les spécialités .....	92
Figure 12: Attitudes des médecins en présence ou lors d'apparition d'anomalies .....	94
Figure 13: Avis sur la prise en charge globale du suivi cardiométabolique .....	95
Figure 14: Avis sur la fréquence d'instauration des traitements suivants en cas de nécessité .....	96
Figure 15: Sentiment d'isolement dans la prise en charge des patients en fonction des spécialités .....	97
Figure 16: Difficultés de communication et existence d'un projet de soins .....	98
Figure 17: Définition de l'acteur principal du suivi cardiométabolique .....	99
Figure 18: Mode de communication préférentiel selon les spécialités .....	100
Figure 19: Avis sur des propositions d'amélioration d'organisation du suivi .....	101
Figure 20: Nombres de boîtes d'AP remboursées en France entre 2008 et 2010 .....	104
Figure 21: Nombres de boîtes d'APSG remboursées en France entre 2008 et 2010 .....	105
Figure 22: Nombres de boîtes d'APPG remboursées en France entre 2008 et 2010 .....	106

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

<b>ACCF</b>	<i>American College of Cardiology Foundation</i>
<b>ADA</b>	<i>American Diabetes Association</i>
<b>AFSSAPS</b>	<i>Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé</i>
<b>ALD</b>	<i>Affection de longue durée</i>
<b>AMM</b>	<i>Autorisation de mise sur le marché</i>
<b>ANSM</b>	<i>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</i>
<b>AP</b>	<i>Antipsychotique (s)</i>
<b>APA</b>	<i>Antipsychotique (s) atypique (s)</i>
<b>APPG</b>	<i>Antipsychotique (s) de première génération</i>
<b>APSG</b>	<i>Antipsychotique (s) de seconde génération</i>
<b>ASALEE</b>	<i>Action de santé libérale en équipe</i>
<b>AVC</b>	<i>Accident vasculaire cérébral</i>
<b>BMI</b>	<i>Body mass Index</i>
<b>BPCO</b>	<i>Broncho-pneumopathie chronique obstructive</i>
<b>CATIE</b>	<i>Clinical Antipsychotic trials in Intervention Effectiveness</i>
<b>CV</b>	<i>Cardiovasculaire</i>
<b>CERT</b>	<i>Center for Education and Research on Therapeutics</i>
<b>CNOM</b>	<i>Conseil national de l'ordre des médecins</i>
<b>DCI</b>	<i>Dénomination commune internationale</i>
<b>EASD</b>	<i>Association Européenne d'Étude du Diabète</i>
<b>ECG</b>	<i>Electrocardiogramme</i>
<b>ERASME</b>	<i>Extraction, Recherches, Analyses pour un Suivi Médico-Economique</i>
<b>EUFEST</b>	<i>European First Episode Schizophrenia Trial</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and drugs administration</i>
<b>FDR CV</b>	<i>Facteur (s) de risque (s) cardio-vasculaire</i>
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HDL</b>	<i>High density lipoprotein</i>
<b>HGPO</b>	<i>Hyperglycémie provoquée par voie orale</i>
<b>IC</b>	<i>Intervalle de Confiance</i>
<b>IDM</b>	<i>Infarctus du myocarde</i>
<b>IDF</b>	<i>International Diabetes Federation</i>
<b>ISRS</b>	<i>Inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine</i>
<b>ITG</b>	<i>Intolérance au glucose</i>
<b>IMC</b>	<i>Indice de masse corporelle</i>
<b>INVS</b>	<i>Institut National de Veille Sanitaire</i>
<b>INSERM</b>	<i>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale</i>
<b>LDL</b>	<i>Low density lipoprotein</i>
<b>MG</b>	<i>Médecin généraliste</i>
<b>MMS</b>	<i>Maladie(s) mentale(s) sévère(s)</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PDAC</b>	<i>Psychopharmacological Drug Advisory Committee</i>
<b>PH</b>	<i>Psychiatre hospitalier</i>
<b>PL</b>	<i>Psychiatre libéral</i>
<b>PORT</b>	<i>Patient Outcomes Research Team</i>
<b>RGO</b>	<i>Reflux gastro oesophagien</i>
<b>RR</b>	<i>Risque relatif</i>
<b>SCA</b>	<i>Syndrome coronarien aigu</i>
<b>SCORE</b>	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
<b>SIADH</b>	<i>Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique</i>
<b>SMI</b>	<i>Severe mental illness</i>
<b>SQTL</b>	<i>Syndrome du QT long</i>
<b>TA</b>	<i>Tension artérielle</i>
<b>TdP</b>	<i>Torsades de pointes</i>
<b>TG</b>	<i>Triglycérides</i>
<b>VIH</b>	<i>Virus de l'immunodéficience humaine</i>

# I. INTRODUCTION

## ➤ Des patients vulnérables, largement exposés au risque cardiovasculaire

Les patients souffrant de maladies mentales sévères (MMS), severe mental illness pour les anglo-saxons (SMI), ont une **espérance de vie plus faible** que la population générale, **abaissée de 13 à 30 ans** selon les auteurs [48].

Ces pathologies dont les prévalences sont élevées, de l'ordre de 1% pour la schizophrénie [92] et de 1% pour les troubles bipolaires [162], affectent un nombre important de patients suivis en psychiatrie et en médecine générale.

Bien que prédisposés aux risques de suicides et de morts par accidents [46], **60% de cet excès de mortalité est dû à des pathologies organiques** [158] [165], essentiellement **cardiovasculaires, premières causes de décès chez ces patients** [25] [48] [193].

Les prévalences de ces dernières seraient en effet **2 à 3 fois plus élevées** dans cette population, et plus **particulièrement chez les sujets jeunes** [48]. Ainsi le risque d'infarctus du myocarde (IDM) serait 2 à 3,6 fois plus élevé pour les patients schizophrènes et 2,1 fois pour les patient bipolaires, celui d'accident vasculaire cérébral (AVC) de 1,5 à 2,9 fois pour les schizophrènes et de 2,1 à 3,3 fois pour les patients bipolaires [48].

Pour autant, ils semblent **moins volontiers bénéficier d'un suivi** cardiovasculaire [156] **et de traitements** à visée cardiologique et/ou métabolique [111] [127]. Ils leur seraient pourtant nécessaires au regard des prévalences élevées des facteurs de risques suivants :

**Tableau 1: Prévalence et RR des facteurs de risque cardiovasculaires modifiables**  
(comparés à la population générale) [39] [50] [169].

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

(RR=Risque Relatif)

Les origines de ces surexpositions incluent de nombreuses composantes : médicales sociales, environnementales, comportementales, économiques, médicamenteuses, génétiques etc. Il semblerait néanmoins que ce soient **le mode de vie et les effets secondaires des traitements antipsychotiques** qui participent le plus à l'augmentation du risque cardiovasculaire de ces patients [48].

## ➤ Des traitements indispensables aux effets indésirables préoccupants

Le recours aux antipsychotiques (AP) dans le traitement au long cours de ces patients est primordial. Leur efficacité sur la diminution des symptômes et la prévention des rechutes ainsi que leurs conséquences dramatiques (violences, suicides, accidents, marginalisation, incarcérations etc.) n'est en effet plus à démontrer [122] [182].

Pourtant, malgré l'innovation thérapeutique croissante de ces dernières décennies, **le fossé de mortalité avec la population générale persiste et semble même s'être creusé** [59] [165], suggérant alors l'implication des nouveaux traitements dans cette situation accablante.

Ceux-ci ont en effet de nombreux effets secondaires dont les répercussions sont trop souvent sous-estimées, considérant fréquemment comme principal et suffisant l'équilibre de la pathologie psychiatrique.

Ces effets indésirables, particulièrement la prise de poids pour les antipsychotiques de seconde génération (APSG) et les troubles neurologiques pour ceux de première génération (APPG) seraient **parmi les principales causes de non-observance** [21]. Ils seraient donc également responsables de décompensations psychiatriques et d'hospitalisations qui, en sus de leurs conséquences médicales et sociales, contribueraient à **la plus grande part du coût global annuel** de ces pathologies [183].

Il est maintenant clairement admis que les antipsychotiques, **et particulièrement ceux de seconde génération**, occasionnent fréquemment **des désordres pondéraux, lipidiques et glucidiques**, comme en témoigne l'abondante littérature sur le sujet [9] [12] [135] [137] [151] [163].

Ils sont aussi associés à une augmentation du risque de **morts subites** [160], d'**allongement du QT** [195], de **cardiopathies ischémiques** [95], de **cardiomyopathies** [44] et d'**accidents vasculaires cérébraux (AVC)** ischémiques chez les personnes âgées [164].

En conséquence de nombreuses études ont tenté d'établir le lien **entre taux de mortalité et utilisation d'antipsychotiques**. Les résultats sont à ce jour contradictoires, deux méta-analyses concluant à une élévation de la mortalité sous traitement (Weinman 2009 [194], Kamble 2012 [102]) et une étude finlandaise du *Lancet* à une diminution de celle-ci (Tiihonen 2009 [184]). La recherche doit donc encore s'approfondir sur la question.

En France leurs Autorisation de mise sur le marché (AMM), concernent essentiellement le traitement de la **schizophrénie et des autres troubles psychotiques** [87], ainsi que le traitement et la prévention des épisodes maniaques associés aux **troubles bipolaires** [86].

Par ailleurs, aux Etats-Unis on a remarqué **une utilisation croissante des APSG**, dans un contexte global d'utilisation des antipsychotiques **majoritairement hors label** « **FDA approved** » (Food and Drug Administration) [7].

Malgré l'absence de données publiées sur le sujet, on peut aussi **s'attendre en France à un constat similaire**, avec aussi une utilisation fréquente hors AMM comme dans les troubles psycho-comportementaux des démences [8], les troubles de la personnalité, mais aussi dans les troubles anxieux et dépressifs largement prévalents dans notre pays [109].

➤ **Un suivi spécifique absolument nécessaire**

Cette problématique constitue un véritable **enjeu de santé publique**. La prévention, le dépistage et la prise en charge des effets cardiométaboliques de ces traitements sont primordiaux, à la fois en termes d'espérance et de qualité de vie pour ces patients.

C'est dans ce contexte que sont apparues de nombreuses recommandations de bonnes pratiques, dominées en France par celles de l'AFSSAPS (mars 2010) intitulées : « Suivi cardiométabolique des patients traités par antipsychotiques » [3]. Elles insistent notamment sur **la nécessité d'une collaboration étroite entre psychiatres et généralistes**, sans toutefois en préciser les modalités pratiques ou l'organisation.

Au regard de l'importance de ces effets indésirables, la Haute Autorité de Santé (HAS) a aussi conclu récemment en mars 2012, que les APSG ne constituaient qu' « un progrès thérapeutique modéré dans le traitement de la schizophrénie » [89].

➤ **Description de notre travail**

Les antipsychotiques constituant une classe hétérogène en termes de tolérance cardiométabolique, la première partie de ce travail consiste, en **revue sélective de la littérature sur leurs effets secondaires**, avec un rappel des traitements, de leurs indications, des différentes recommandations de suivi et des difficultés liées à leur mise en oeuvre.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'amélioration de la prise en charge de ces patients vulnérables dans notre région. Partant de l'hypothèse de difficultés dans la réalisation de ce suivi, nous avons souhaité faire **un état des lieux des pratiques** en interrogeant les prescripteurs sur les façons dont étaient suivies les recommandations. Nous avons aussi recueilli leurs avis sur des **propositions d'amélioration d'organisation**.

Nous avons réalisé une **étude transversale, descriptive et comparative**, par enquête auprès de 150 généralistes et 150 psychiatres de la région Poitou-Charentes via un autoquestionnaire envoyé après tirage au sort.

Enfin, pour **confirmer l'hypothèse d'un recours croissant aux APSG** et connaître le profil d'utilisation des AP en France, nous avons analysé les informations de remboursements de la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés). À partir des données de volume de l'ensemble des boîtes de médicaments remboursées en France métropolitaine entre 2008 et 2010, **nous avons extrait celles qui correspondaient spécifiquement aux remboursements des AP**. Les résultats sont exposés au chapitre V.13.

## **II. ÉTAT DES CONNAISSANCES - REVUE DE LA LITTÉRATURE**

Nous avons effectué une revue de la littérature sélective dont la recherche documentaire s'est déroulée, quasi exclusivement, via la base de donnée **Pubmed**. Les articles ont été recherchés dans la période comprise entre les années 2002 et 2012. Certains plus anciens ont tout de même été retenus lorsqu'ils faisaient office de référence.

Les mots-clefs utilisés et associés entre eux pour la recherche ont été en anglais, mais aussi parfois en français, principalement les suivants :

[antipsychotic] - [neuroleptic] - [schizophrenia] - [bipolar disorder] - [severe mental illness] - [psychosis] - [elderly] - [mortality] - [guidelines] - [cardiometabolic] - [metabolic] - [weight] - [obesity] - [dyslipidemia] - [diabetes] - [hypertension] - [sudden death] - [cardiac] - [QTc] - [torsades] - [myocarditis].

Nous avons privilégié les articles les plus récents et ceux qui témoignaient du plus haut niveau de preuves. Lorsqu'ils n'étaient pas accessibles dans leur intégralité, nous les avons recherchés dans les librairies électroniques **ScienceDirect** et **Springerlink** auxquelles notre Faculté est abonnée. Dans le cas où les articles n'étaient toujours pas disponibles, nous avons fait des demandes au service de prêt entre bibliothèques.

### **II.1 LES ANTIPSYCHOTIQUES - GÉNÉRALITÉS**

#### **II.1.1 Un peu d'histoire**

La prise en charge des patients souffrant de pathologies mentales sévères s'est considérablement améliorée ces dernières décennies, tout particulièrement depuis la découverte des neuroleptiques.

L'époque des aliénistes du début du XIX<sup>e</sup> siècle et de leurs méthodes archaïques nous paraît maintenant lointaine. Il ne faut pourtant pas oublier que les électrochocs de Cerletti, les lobotomies frontales d'Antonio Egas Moniz, les comas insuliniques de Sakel et les épilepsies provoquées par le Cardiazol étaient à l'époque parmi les seules techniques dont disposaient les psychiatres...(Mastropalo et Bruois, 2006) [130].

C'est au début des années 50 et grâce à l'évolution des traitements dans le domaine de l'anesthésie qu'ont vu le jour les premiers traitements qualifiés de « sédatifs » .

Ainsi, le chirurgien militaire Henri Laborit fut l'un des premiers à utiliser la prométhazine (Phenergan®) à but hypnotique qu'il associait à la péthidine (Dolosal®) pour son effet antalgique.

Afin d'éviter les variations brutales de tension pendant les opérations, les anesthésistes recherchaient une molécule permettant d'agir puissamment sur le système sympathique.

C'est le 11 décembre 1950 que le chimiste Paul Charpentier, ajoutant un atome de chlore à la prométhazine, découvre la chlorpromazine (Largactil®) que l'on qualifia alors de « stabilisateur neurovégétatif » (Laborit et Huguenard, 1952) [114].

Ce n'est finalement qu'en février 1952, après la publication d'un article sur cette molécule, que les psychiatres vont envisager son utilisation chez leurs patients. Jean Delay et Pierre Deniker vont ainsi être les premiers à étudier les effets de cette molécule, ouvrant ainsi la voie de la psychopharmacologie.

Pourtant, bien que très efficace sur les symptômes positifs de la schizophrénie, il a rapidement pu être mis en évidence de sérieux effets indésirables, dominés entre autres, par des syndromes et symptômes extrapyramidaux, conséquences du blocage des récepteurs dopaminergiques D2.

Ces effets secondaires s'intégreront d'ailleurs pleinement dans la définition même de cette nouvelle classe de médicaments. En effet, les mêmes Delay et Deniker inventeront en 1955 le terme « neuroleptique », littéralement qui « saisit » le nerf.

L'association de ces effets moteurs **sera longtemps considérée comme inhérente et indissociable de la propriété antipsychotique** de ces nouvelles thérapeutiques.

En 1958, Paul Janssen synthétise alors l'halopéridol (Haldol®), commercialisée en 1960, elle reste toujours une molécule de référence.

C'est ensuite la découverte de la clozapine (Leponex®) qui va bousculer l'approche pharmacologique du traitement de la psychose.

Synthétisée pour la première fois en 1958 à Bern, elle va se démarquer par son absence d'effets extrapyramidaux à doses thérapeutiques, ainsi que par son habilité à traiter aussi les symptômes négatifs (Meyer et Simpson, 1997) [138].

Ébranlant ainsi les dogmes de l'époque, elle servira de modèle pour la recherche de nouveaux antipsychotiques dont le qualificatif d'« atypiques » ne sera attribué initialement que par l'absence d'effets secondaires neurologiques (Saoud et d'Amato, 2006) [167].

Introduite en Europe en 1972 elle sera retirée en 1975 suite à l'apparition d'agranulocytoses mortelles en Finlande, puis sera finalement réintroduite au début des années 1990. On montrera en effet en 1988 son intérêt particulier dans le traitement des schizophrénies résistantes.

Le profil de cette molécule préfigurera l'apparition successive d'autres thérapeutiques : en 1994 la rispéridone (Risperdal®), en 1996 l'olanzapine (Zyprexa®), en 1997 la quétiapine (Seroquel® ou Xeroquel® commercialisée en France depuis 2011), en 2001 la ziprasidone (Geodon® non commercialisée en France) et en 2002 l'aripiprazole (Abilify®).

### II.1.2 Définitions

Comme rappelé précédemment, le terme neuroleptique, repose sur la « **définition princeps** » **psychophysiologique** élaborée par Delay et Deniker au milieu des années 1950 et ses 5 critères [54] :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice
- Diminution de l'agressivité et de l'agitation
- Réduction des psychoses
- Production d'effets neurologiques et végétatifs
- Action sous-corticale dominante

La découverte de molécules ne possédant que partiellement ces propriétés (en particulier l'absence de retentissement extrapyramidal) a fait appeler initialement ces nouveaux traitements, des neuroleptiques « **atypiques** » ou « originaux ».

Pourtant, comme le souligne Costentin, (2009) [43] cette qualification est contradictoire, mal construite et devrait de ce fait être abandonnée.

Par ailleurs, progressivement, le terme **antipsychotique (AP)**, d'abord utilisé dans les pays anglo-saxons, s'impose aussi en France. Il regroupe les traitements dont l'action symptomatique vise à réduire les manifestations de la psychose, c'est-à-dire actifs sur les expressions psychotiques.

Ils n'ont bien sûr pas vocation à « guérir » les patients de leur pathologie, pas plus d'ailleurs que ne l'ont les antidiabétiques avec la maladie dont ils tentent de conjuguier les effets.

On parle donc maintenant d'**antipsychotiques de première génération (APPG)** pour qualifier les « neuroleptiques typiques » ou « classiques » (chlorpromazine, halopéridol, lévomépromazine...) et d'**antipsychotiques de seconde génération (APSG)**, ou d'**antipsychotiques atypiques (APA)**, pour les anciennement nommés « neuroleptiques atypiques » (clozapine, olanzapine, rispéridone...).

À noter qu'il n'existe pas à proprement parler de définition de l'« atypicité » de ces molécules. On peut cependant proposer de leur attribuer les caractéristiques suivantes [96]:

- Efficacité à traiter les symptômes positifs de la schizophrénie
- Faible incidence des syndromes extrapyramidaux
- Combinaison d'une action antagoniste D2 et 5-HT2

### II.1.3 Classifications

Il existe différentes façons de classer les antipsychotiques [69] [70] [77] [173] :

➤ **Classification basée sur la structure chimique :**

Même si de la formule chimique d'un antipsychotique, on ne peut déduire précisément, ses propriétés cliniques, la classification de ces dernières n'en reste pas moins nécessaire, on distingue ainsi plusieurs grandes classes regroupées dans les tableaux suivants:

**Tableau 2 : Classification chimique des antipsychotiques de 1ère génération.**

<b>Classes chimiques</b>	<b>Dénomination commune</b>	<b>Nom commercial</b>
<b>LES PHÉNOTHIAZINES</b>	Chlorpromazine Lévomépromazine Cyamémazine	LARGACTIL® NOZINAN® TERCIAN®
<b>LES BUTYROPHÉNONES</b>	Halopéridol Pimpanpérone	HALDOL® DIPIPERON®
<b>LES BENZAMIDES SUBSTITUÉES</b>	Sulpiride Amisulpride Tiapride	DOGMATIL® SOLIAN® TIAPRIDAL®

**Tableau 2: Classification chimique des antipsychotiques de 2nd génération**

<b>Classes chimiques</b>	<b>Dénomination commune</b>	<b>Nom commercial</b>
<b>LES DIBENZODIAZÉPINES</b>	Clozapine Olanzapine Quétiapine	LEPONEX® ZYPREXA® SEROQUEL®
<b>LES QUINOLINONES</b>	Aripiprazole	ABILIFY®
<b>LES BENZISOXAZOLES</b>	Rispéridone	RISPERDAL®
<b>LES BENZOTHIAZOLYL-PIPÉRAZINES</b>	Ziprasidone	GEODON®

➤ **Classification basée sur le mode d'action neurochimique :**

Celle-ci sera développée dans le chapitre suivant « Pharmacologie - modes d'action ».

Les antipsychotiques ont des affinités plus ou moins fortes avec différents récepteurs, en particulier les récepteurs dopaminergiques. Leurs effets peuvent donc être classés en fonction de leur action :

- Anti-dopaminergique (en particulier D2)
- Atropinique (anticholinergique, antimuscarinique)
- Adrénolytique (antinoradrénergique en particulier  $\alpha$ )
- Antihistaminique (en particulier anti-H1)
- Antiserotoninergique (en particulier 5-HT2)

Cette classification s'avère cependant difficile, certaines molécules ayant des effets cliniques différenciés, voire opposés, selon la posologie ou le système dopaminergique considéré (comme pour l'amisulpride par exemple).

➤ **Classification basée sur l'activité thérapeutique :**

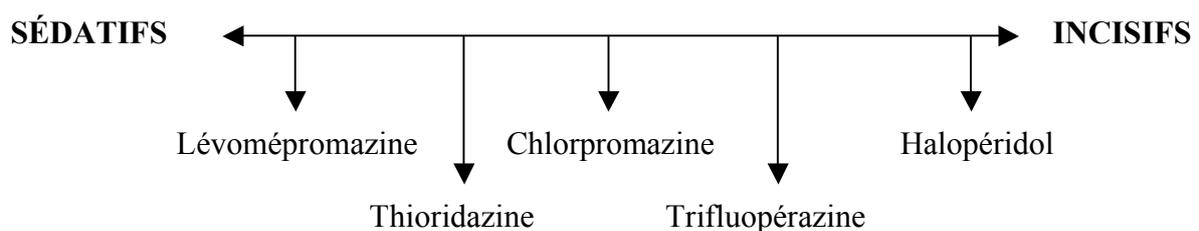
Les effets thérapeutiques des antipsychotiques sont difficiles à schématiser car ils sont toujours poly-factoriels.

Toutefois plusieurs classifications sont disponibles, elles reposent sur le principe que les antipsychotiques peuvent être « classés » selon l'importance des effets suivants :

- Effet sédatif : Surtout efficaces sur l'anxiété et l'agitation : lévomépromazine, cyamémazine, fluanisone, thioridazine, propériciazine. Ils induisent des effets secondaires surtout neurovégétatifs (hypotension, tachycardie).
- Effet antipsychotique (ou incisif, ou anti-productif) : L'halopéridol, pipotiazine, fluphénazine, trifluopérazine, tripéridol. Ils induisent des effets secondaires surtout neurologiques (dystonie aiguë, parkinsonisme).
- Effet antidéficitaire (ou désinhibiteur) : C'est le cas de divers neuroleptiques à petites doses, en particulier du sulpiride, de l'amisulpride, de la pipotiazine.

Lambert et Revol ont initié cette classification et par exemple développé celle-ci dessous (ne tenant pas compte de l'effet désinhibiteur) :

**Figure 1 : Classification de Lambert et Revol (1960)**



➤ **Classification bipolaire (Petit et Colonna 1978) :**

Certains traitements ont en effet des effets qu'on pourrait qualifier de contradictoires.

Les molécules dites « **bipolaires** » ont ainsi un effet stimulant puis désinhibiteur à faibles doses et un effet sédatif et réducteur à fortes doses.

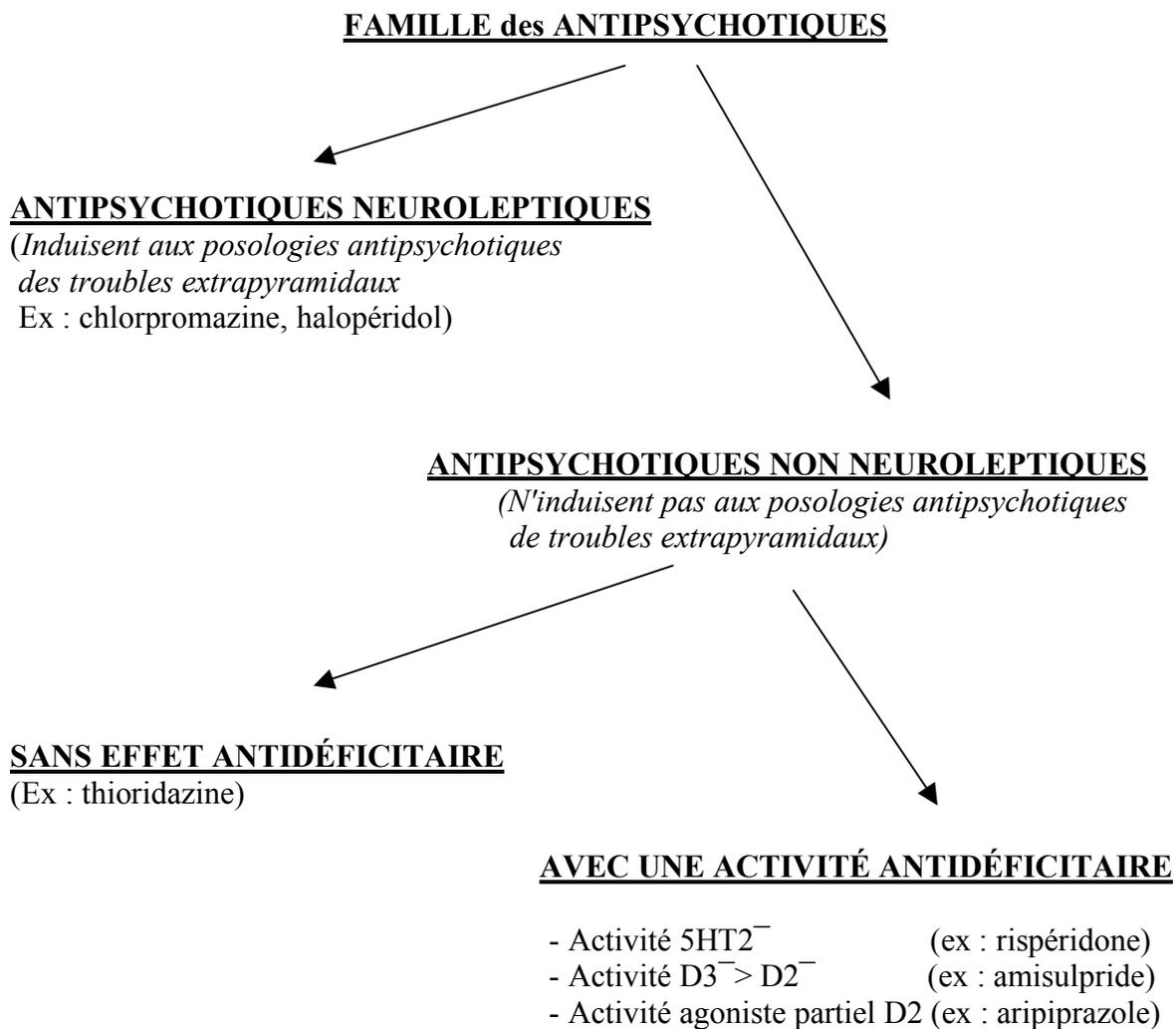
C'est le cas par exemple du sulpiride et de l'amisulpride (Solian® et Dogmatil®).

À l'inverse les molécules « **monopolaires** » sont toujours sédatives et l'intensité de leur action est proportionnelle à leur posologie, c'est le cas des phénothiazines (Largactil®, Tercian®, Nozinan®).

➤ **Vers une nouvelle classification pharmacologique ?**

Démontrant le caractère inopportun, quoique largement utilisée, de l'expression « neuroleptique atypique », Costentin propose la classification suivante en apportant des précisions « pharmaco thérapeutiques » :

**Figure 2 : Proposition d'une classification pharmacologique des antipsychotiques par Costentin (2009) [43]**



### II.1.4 Pharmacologie – Mécanismes d'actions

Les antipsychotiques ont comme caractéristique commune d'être des **antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2** .

Par leurs intermédiaires, ils vont ainsi exercer leur action au niveau des **4 voies dopaminergiques**, entraînant alors leur activité **antipsychotique** mais étant responsables d'**effets secondaires** (Franck, 2005a, 2005b) [69] [70]:

Tableau 3: Effets des antipsychotiques selon la voie dopaminergique concernée

<b>VOIE DOPAMINERGIQUE CONCERNÉE</b>	<b>EFFETS DES ANTIPSYCHOTIQUES</b>
<b>MÉSO-LIMBIQUE :</b>	Activité thérapeutique antipsychotique
<b>NIGRO-STRIÉE :</b>	Troubles de la motricité Symptômes extrapyramidaux
<b>MÉSO-CORTICALE :</b>	Symptômes négatifs Déficits attentionnels et exécutifs
<b>TUBÉRO-INFUNDIBULAIRE :</b>	Hyperprolactinémie : <ul style="list-style-type: none"><li>- Aménorrhée</li><li>- Galactorrhée</li><li>- Impuissance</li><li>- Prise de poids</li></ul>

Par ailleurs, les antipsychotiques agissent aussi sur d'autres récepteurs (centraux et périphériques), mais de manières différentes selon le type de molécule employée.

Les principaux récepteurs concernés sont :

- Des récepteurs cholinergiques (muscariniques M1 à M5)
- Des récepteurs histaminiques (essentiellement H1)
- Des récepteurs noradrénergiques ( $\alpha$ 1 et  $\alpha$ 2)
- Des récepteurs sérotinergiques (5HT1 à 7)
- D'autres récepteurs dopaminergiques (D1 / D3 / D4)

On comprend alors la relation qu'il existe entre l'affinité à ces récepteurs et certains effets secondaires s'y rapportant, ainsi schématiquement :

- Inhibition des récepteurs cholinergiques :
  - Effets « atropine like » : sécheresse buccale / troubles visuels / constipation / rétention urinaire / confusion / fausses-routes
  
- Inhibition des récepteurs histaminiques :
  - Prise de poids / effet sédatif
  
- Inhibition des récepteurs noradrénergiques :
  - Hypotension / tachycardie / sédation / troubles de l'érection et de l'éjaculation
  
- Inhibition des récepteurs sérotoninergiques :
  - Effet sédatif / implication possible dans la prise de poids

#### **Effets particuliers des APSG sur le système sérotoninergique :**

Il convient en effet de préciser les effets des APSG sur ce système et particulièrement leur antagonisme sur les **récepteurs 5HT2**.

La sérotonine exerçant normalement une pression inhibitrice sur la voie dopaminergique nigro-striée, le blocage des récepteurs 5HT2 accroît naturellement l'activité de cette dernière, expliquant ainsi la **bonne tolérance neurologique sur les symptômes extrapyramidaux** (Constantin 2009) [43].

Par ailleurs, l'association de l'antagonisme sur ces récepteurs 5HT2 et de certains récepteurs dopaminergiques (de type D2) expliquerait l'efficacité des antipsychotiques sur les symptômes négatifs de la schizophrénie (Franck et Thibault, 2005) [68].

## II.1.5 Indications de prescriptions actuelles

### II.1.5.1 Généralités

Les traitements des **épisodes psychotiques aigus et chroniques de l'adulte**, lors de leurs **accès aigus**, en **entretien** et en **prévention** des rechutes, restent les indications de choix des antipsychotiques. Par leur meilleure tolérance neurologique, les APSG ont rapidement été préconisés en première intention et leur usage s'est largement généralisé.

Les plus récentes extensions d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) de certains de ces derniers dans les **accès maniaques associés au trouble bipolaire**, dans la **prévention des récurrences de ceux-ci**, ainsi que dans certains cas comme **traitement adjuvant dans les troubles dépressifs majeurs**, ont certainement contribué à augmenter leur utilisation récente.

Ainsi aux Etats-Unis, la consommation d'APSG a énormément augmenté ces dix dernières aux dépens des molécules de première génération (Alexander et al., 2011) [7].

Dans cette étude, les auteurs notent en effet un **taux de prescription hors AMM**, (FDA approval aux Etats-Unis : Food and drug administration approval) **extrêmement élevé**, actuellement de 60%. Cet aspect semble s'être un peu amélioré car en 1995, 74% des prescriptions d'antipsychotiques l'étaient hors AMM. Les utilisations hors AMM des APSG étaient de 50% en 1995, puis de 66% en 2003 avant de cependant baisser à 60% en 2008.

C'est aussi le **profil d'utilisation des AP qui a beaucoup changé**. Le recours aux APSG a énormément augmenté dans le traitement du trouble bipolaire de 1995 à 2008 (de 10% à 34%), est resté stable pour la dépression (12% à 14%) et a nettement baissé dans la schizophrénie (de 56% à 23%). En revanche l'utilisation des APPG dans la schizophrénie a lui augmenté entre de ces deux périodes (de 30% à 48%).

Par ailleurs, bien qu'il ait été noté une augmentation notable de l'utilisation des AP chez les enfants et les personnes âgées, la plus grande part des augmentations d'utilisation hors AMM l'a été pour les adultes en dessous de 65 ans.

En France, entre 1990 et 2003, les données de l'AFSSAPS montraient une stabilité des ventes des neuroleptiques (Gasquet, 2007) [71]. À cette période, le taux d'usage global des antipsychotiques était selon le même auteur de 0,8% en France contre 1% en Europe. On peut s'attendre actuellement à des résultats similaires à ceux des États-Unis, avec un recours croissant aux APSG. Il faut aussi s'interroger sur la proportion des prescriptions hors AMM comme dans les démences, au long cours dans les troubles anxieux ou dépressifs ou encore dans les manifestations comportementales des troubles de la personnalité.

L'utilisation des AP en France serait en effet **de plus en plus fréquente chez les personnes âgées** et de nombreuses données convergent vers un constat d'**excès de leur utilisation** particulièrement en institution (irritabilité, hostilité, trouble anxieux généralisé, insomnie, Dufresne et Gallarda, 2008) [58].

Cette tendance semble aussi se confirmer en pédopsychiatrie, où la plupart des prescriptions se font hors AMM (Bonnot, 2012) [23].

### **II.1.5.2 Schizophrénies et autres troubles psychotiques**

C'est bien évidemment dans le traitement des différentes formes de **schizophrénies** (paranoïde, catatonique, hébéphrénique, héboïdophrénique) et des **autres troubles psychotiques** que les antipsychotiques ont leur place de choix.

On retiendra dans ces autres troubles psychotiques (les définitions correspondent à celle de l'école française et européenne de psychiatrie) :

- Les troubles psychotiques aigus : Bouffée délirante aiguë / Mélancolie délirante / Episode maniaque délirant
- Les troubles psychotiques chroniques : Psychoses hallucinatoires chroniques / Paraphrénie / Paranoïa

Les tableaux en [*Annexes 1, 2 et 3*] reprennent les principaux AP utilisés en thérapeutiques et leurs indications, sachant qu'en France six APSG ont actuellement l'AMM dans la schizophrénie : l'aripiprazole, la rispéridone, l'olanzapine, la clozapine, la quétiapine et l'amisulpride.

La HAS (Haute Autorité de Santé) a proposé en 2007 des recommandations relatives aux traitements des différentes formes de schizophrénies dans le guide ALD 23 « Schizophrénies » [87]. Elles ont été élaborées à partir des conférences de consensus française de 2003 [63], mais aussi américaine [13], anglaise et australienne.

Elles rappellent la nécessité d'une prise en charge selon le **modèle biopsychosocial**.

Nous reprendrons brièvement certaines de ces recommandations concernant les traitements pharmacologiques, ainsi :

- Les **APSG sont recommandés en première intention** notamment chez l'adolescent au regard de leur meilleur profil efficacité / tolérance neurologique.
- La **posologie minimale efficace** doit être recherchée.
- La **monothérapie** doit être privilégiée, si possible sous forme orale, la voie injectable à longue durée d'action n'étant envisagée que chez les patients non observants.
- Une association d'AP peut être instaurée après échec de la monothérapie.
- Après la résolution symptomatique d'un épisode unique, le traitement doit être maintenu pendant **au moins 2 ans**. L'éventuel arrêt sera progressif en maintenant un suivi régulier.
- En cas d'épisodes ultérieurs, le traitement est maintenu **au moins 5 ans et le plus souvent au-delà**.

En mars 2012, la HAS a rendu une synthèse d'avis sur ces APSG concernant leur usage dans la schizophrénie. Elle a conclu que malgré une importante **hétérogénéité en termes d'efficacité et de tolérance**, les **données actuelles ne permettent pas de privilégier, pour le moment, un APSG plutôt qu'un autre** [89].

La clozapine reste réservée au traitement de la schizophrénie **résistante à au moins deux AP**, ou chez les patients aux effets neurologiques sévères impossible à corriger. Une surveillance du risque d'agranulocytose est impérative.

Il convient de préciser aussi que les recommandations américaines **PORT** (Patient Outcomes Research Team) **ont recommandé en 2009 de ne pas utiliser la clozapine ni l'olanzapine en première intention** chez les patients nouvellement diagnostiqués (Buchanan et al., 2010) [28].

En Angleterre, les recommandations NICE (National Institute for Clinical Excellence) de 2009 [147] préconisent d'instaurer un traitement en tenant compte des préférences du patient, des bénéfices attendus et du profil de tolérance de chaque molécule. En 2002 elles préconisaient l'utilisation des APSG en première intention...

### ***II.1.5.3 Troubles bipolaires***

Les antipsychotiques et particulièrement les APSG semblent prendre une place de plus en plus importante dans la prise en charge du trouble bipolaire (Nuss et al. 2012) [154].

La HAS a publié en mai 2009 des recommandations de bonne pratique par la publication du guide ALD 23 : « Troubles bipolaires » [86].

Ainsi, le traitement des **épisodes aigus maniaques, hypomaniaques ou mixtes** devrait reposer en première intention sur l'utilisation d'un traitement normo thymique (lithium ou divalproate de sodium) ou des antipsychotiques atypiques (l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole et la quétiapine). La prescription doit reposer sur le principe visant à privilégier une **monothérapie le plus souvent possible**. En seconde intention peuvent être envisagés les anticonvulsivants, les neuroleptiques conventionnels (hors AMM), l'amisulpride et la clozapine (hors AMM également).

Pour le traitement des **épisodes dépressifs aigus**, l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole et la lamotrigine ne peuvent être utilisées (hors AMM) qu'en association avec un antidépresseur, et ce pour les patients non contrôlés suffisamment par un traitement thymorégulateur.

Enfin, le **traitement prophylactique du trouble bipolaire** repose en première intention sur un thymorégulateur (lithium ou certains antiépileptiques : divalproate de sodium, valpromide). L'olanzapine, l'aripiprazole, la lamotrigine et la carbamazépine peuvent être utilisées en seconde intention ainsi que les neuroleptiques conventionnels, la rispéridone, l'amisulpride et la clozapine (hors AMM pour ces trois derniers).

On remarque ici l'écart **qu'il peut encore y avoir entre les AMM et les utilisations en pratique courante...**

Le choix du traitement prophylactique doit reposer sur **l'efficacité d'un traitement antérieur**, les **effets indésirables**, les **comorbidités**, les **souhais** et l'acceptation du patient.

Après un premier épisode de trouble bipolaire, le traitement doit être maintenu **au moins 2 ans**, mais il est souhaitable que ce traitement soit maintenu jusqu'à 5 ans si le patient présente des risques de rechutes élevés (épisode psychotique sévère, abus ou dépendance à une substance, événements ayant un retentissement sur le fonctionnement du patient, isolement social, précarité).

À noter qu'en 2011 est parue dans le Lancet une méta-analyse conduite par Cipriani et al. concluant à la supériorité de l'efficacité des antipsychotiques au cours d'un épisode maniaque, particulièrement **l'olanzapine, la rispéridone et l'halopéridol** [34].

Il existe ainsi de **nombreuses recommandations de bonnes pratiques**, certains auteurs proposant par exemple une bithérapie d'emblée parmi les thérapeutiques de première ligne de l'épisode maniaque (Samalin et al., 2012) [166], (Llorca et al., 2010) [126].

L'utilisation des AP en France semble globalement en accord avec les recommandations actuelles comme en témoigne **l'étude TEMPPPO** publiée récemment (Nuss et al., 2012) [154]. Elle a observé, chez les patients souffrant de troubles bipolaires, la prescription d'un thymorégulateur dans 78% ou d'un AP (**71% atypiques**) dans 56% des cas. **60% des patients traités recevait une bithérapie et 16% une trithérapie** (cette association concernant surtout les patients en phase dépressive). Une seule molécule par classe était généralement prescrite et la présence d'un AP dans une polythérapie était souvent associée à la gravité ou la difficulté de prise en charge des patients.

#### **II.1.5.4 Cas particuliers des personnes âgées**

Comme dans la population générale, les antipsychotiques sont habituellement indiqués chez les personnes âgées dans la **schizophrénie**, la **manie psychotique**, la **démence avec agitation et délire**, la **dépression majeure psychotique** et les **autres troubles délirants**.

Devant l'augmentation et le risque de généralisation de l'utilisation des AP dans les cas de démence, la HAS a proposé des recommandations en 2009 intitulées : « Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs » [88].

Elles rappellent que les antipsychotiques atypiques et classiques exposent à un risque plus élevé de **décès et d'accidents vasculaires cérébraux**, que leur usage est **déconseillé** chez les personnes atteintes de **maladie d'Alzheimer** ou d'une maladie apparentée et qu'il est fortement déconseillé dans la **maladie à corps de Lewy** par ses effets extrapyramidaux.

Ils ne doivent donc être utilisés **qu'en cas de trouble psychotique sévère et non contrôlable autrement**.

En cas de prescription d'un antipsychotique, le traitement doit être d'une **durée très limitée** et à **faible posologie**. L'une des deux molécules les plus étudiées dans ce domaine et proposée par ces recommandations peut être envisagée : la rispéridone à une posologie de 0,25 mg à 1 mg par jour ou l'olanzapine à une posologie de 2,5 à 5 mg par jour (hors AMM). Au vu des effets secondaires que l'on développera plus loin, le choix de la rispéridone nous paraît le plus indiqué.

Elles rappellent aussi que la clozapine a une indication spécifique pour le traitement des troubles psychotiques survenants au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson.

Devant l'écart entre les recommandations et les actes en pratique courante, Alexopoulos *et al.* ont précisé en 2004 les situations où les prescriptions d'antipsychotiques pouvaient être envisagées [8]. Celles-ci sont reproduites dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 4: Indications des antipsychotiques chez les personnes âgées en 2004**  
(D'après Alexopoulos et al. 2004, Expert consensus Panel [8])

<p><i><b>Antipsychotiques habituellement indiqués</b></i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schizophrénie</li> <li>- Manie psychotique</li> <li>- Démence avec agitation et délire</li> <li>- Dépression majeure psychotique</li> <li>- Troubles délirants</li> </ul>
<p><i><b>Antipsychotiques parfois indiqués</b></i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manie sans psychose</li> <li>- Confusion</li> <li>- Démence avec agitation sans délire</li> <li>- Dépression majeure non-psychotique mais agitée</li> <li>- Dépression majeure non-psychotique mais avec anxiété sévère</li> </ul>
<p><i><b>Antipsychotiques généralement non-indiqués</b></i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nausées ou vomissements sévères</li> <li>- Irritabilité et hostilité en l'absence de trouble psychiatrique majeur</li> <li>- Dépression majeure non-psychotique sans anxiété sévère</li> <li>- Douleur neuropathique</li> <li>- Trouble panique</li> <li>- Trouble anxiété généralisé</li> <li>- Hypochondrie</li> <li>- Insomnie en l'absence d'un trouble psychiatrique majeur ou d'un trouble médical particulier</li> </ul>

Les auteurs préconisent l'utilisation de la rispéridone en première intention dans la démence avec agitation et délire, ainsi que pour la schizophrénie de la personne âgée. L'utilisation de la clozapine, de la ziprasidone et des APPG doit être évitée chez les patients ayant un QTc allongé ou une insuffisance cardiaque. Pour les patients diabétiques, obèses ou ayant une dyslipidémie il est recommandé d'éviter l'utilisation de la clozapine, de l'olanzapine ou des APPG. Il est aussi recommandé d'évaluer régulièrement le rapport bénéfique / risque en tenant compte des effets secondaires qui seront développés plus loin.

Enfin, les doses initiales **doivent être abaissées** comparées aux patients plus jeunes, et leur augmentation doit se faire dans une fourchette posologique plus étroite :

**Tableau 5: Posologies recommandées chez le sujet âgé**  
(D'après Dufresne et Gallarda, 2008) [58]

	<b>Dose initiale (mg/j)</b>	<b>Dose d'entretien (mg/j)</b>
<b>Rispéridone</b>	0,25 - 0,5	0,5 - 2
<b>Olanzapine</b>	2,5 - 5	5 - 10
<b>Aripiprazole</b>	2,5 - 5	7,5 - 12,5

#### **II.1.5.5 Épisodes dépressifs majeurs**

Actuellement, les seuls APPG ayant l'AMM dans les épisodes dépressifs majeurs sont le Nozinan® et le Tercian®, en association avec un antidépresseur et seulement pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines.

Pourtant, il semblerait selon une méta-analyse de 2009, que les APSG soient eux aussi **efficaces au long cours en complément d'un traitement antidépresseur** au cours des épisodes dépressifs majeurs **résistants** (Nelson, 2009) [148]. Ils participeraient par contre davantage à une prise du traitement de façon discontinue (Keitner, 2010) [105].

Pour le moment seule la quétiapine a l'AMM en France « comme traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs, chez des patients ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie ».

#### **II.1.5.6 Autres indications**

- **Anxiété** : traitement symptomatique de court durée en cas d'échec des thérapeutiques habituelles, pour le Tercian®, l'Haldol® et le Dogmatil®.
- **Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité** : pour le Tercian®, le Largactil®, l'Haldol®, le Nozinan®, l'Orap® et le Tiapridal®.
- **Troubles psychotiques au cours de la maladie de Parkinson** pour le Leponex®.
- **Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette** pour l'Haldol®, l'Orap® et le Tiapridal®.
- **Algies intenses et rebelles** pour le Tiapridal®.
- **Vomissements lors de traitements antimétaboliques post-radiothérapie** : pour l'Haldol® en solution buvable.

## II.1.6 EFFETS INDÉSIRABLES

### II.1.6.1 Généralités

Le tableau en [Annexe 4] reprend la fréquence des principaux effets secondaires pour les molécules les plus utilisées. Comme nous l'avons vu précédemment, de l'affinité des antipsychotiques aux différents récepteurs (centraux et/ou périphériques) va dépendre le type d'effets secondaires.

Ceux-ci peuvent être regroupés en différentes classes que nous développerons brièvement pour nous intéresser ensuite plus particulièrement aux **complications cardiaques et métaboliques**. Ces dernières concernent **plus spécifiquement les antipsychotiques de seconde génération** alors que les effets secondaires neurologiques sont surtout à imputer aux molécules de première génération.

Il est en effet maintenant clairement établi que les APSG occasionnent, aux doses thérapeutiques, **moins d'effets secondaires extrapyramidaux** que les antipsychotiques classiques (Miller et al. 1998) [139] (Leucht et al. 1999) [121].

Globalement, **la prise de poids, les symptômes extrapyramidaux** ainsi que **les troubles sexuels** apparaissent les plus pénibles pour les patients (Lambert et al. 2004) [115].

Il est essentiel de noter que l'apparition d'effets secondaires est un motif très fréquent d'interruption du traitement (Ucock et al. 2008) [187] (Balourd et al. 2006) [15]. Ces effets sont donc responsables, en plus d'une **baisse de l'estime de soi et de la qualité de vie**, d'une **augmentation élevée du risque de rechute** (Thomas, 2008) [183].

Cette non-adhérence au traitement semblerait déterminée en grande partie par des attitudes négatives, **influencées par les expériences passées ou présentes** d'effets indésirables de traitements [115]. Par ailleurs, la **perception subjective** des effets ressentis par les patients semblerait aussi influencer pleinement l'adhérence et l'observance de ces derniers (Naber et al. 2005 et 2008) [144] [145].

Le tableau ci-dessous reprend la fréquence des effets secondaires ainsi que leur lien attendu avec l'observance au traitement :

**Tableau 6: Type et fréquence des effets indésirables (EI) et taux de non-observance liés à l'utilisation des AP.** (D'après l'étude EIRE Bobes et al. 2004) [21]

<i>Antipsychotique</i>	<i>Akathisie</i>	<i>Autres SEP</i>	<i>Prise de poids (≥7%)</i>	<i>EI dus à l'élévation de la prolactine</i>
Halopéridol	36.8%	41.5%	22.4%	39.8%
Risperidone	19.7%	35.4%	30.6%	45.6%
Olanzapine	11.4%	24.4%	45.7%	36.7%
Ziprasidone <sup>(a)</sup>	8.0%	10.2%	5.8%	2.5%
Taux attendu de non-observance	47.0%	47.0%	41.0%	41.0%

(a) Données utilisées des informations de prescription de la FDA  
SEP : Symptômes extrapyramidaux

### **II.1.6.2 Aspects économiques des effets indésirables**

La baisse de l'observance serait **un des principaux facteurs conduisant à une hospitalisation** chez les patients schizophrènes. Celle-ci **est la principale composante du coût global** de la prise en charge de la schizophrénie. La non-observance a donc un lien direct avec l'accroissement du coût de la prise en charge de ces patients (Thomas, 2008) [183].

Plus globalement, **les effets indésirables des traitements antipsychotiques contribueraient même à eux seuls à la plus grande part du coût annuel** que représente la prise en charge des patients atteints de schizophrénie (Bobes et al. 2004).

Accorder aux effets secondaires des antipsychotiques une attention particulière est donc économiquement important.

De la gestion de ceux-ci, va dépendre **la qualité de vie** objective et subjective des patients ainsi que l'**observance** thérapeutique et ses conséquences **médicales, psychosociales et économiques**.

### **II.1.6.3 Principaux effets indésirables non cardiométaboliques**

Le rappel de ces effets maintenant bien connus de la littérature, s'est largement inspiré du travail particulièrement complet de Franck N. et Thibaut F. « Modalités d'utilisation des neuroleptiques » (2005) [68].

#### **II.1.6.3.1 Effets neurologiques**

Moins fréquents avec les nouveaux antipsychotiques, ils sont néanmoins très gênants et leurs conséquences néfastes sur la qualité de vie des patients sont indéniables.

Il existerait par ailleurs une fragilité génétique, prédisposant à ces anomalies de contrôle moteur chez les patients schizophrènes (McCreadie et al. 2002) [132].

Il en existe essentiellement de trois sortes, les effets extrapyramidaux précoces, les effets extrapyramidaux tardifs ainsi que les crises épileptiques.

Les effets extrapyramidaux précoces comprennent :

- Les **dyskinésies aiguës**, touchant le plus souvent l'extrémité céphalique (trismus, crises oculocéphalogyres).
- Le **syndrome parkinsonien** regroupant hypertonie, akinésie, rareté des mouvements, amimie et tremblements intentionnels et de repos.
- L'**akathisie** définie comme l'incapacité à garder une position.

L'intensité de ces différents symptômes, plus ou moins **réversibles** à l'arrêt des traitements responsables, est aussi directement **corrélée à la posologie** utilisée. Leurs prise en charge consistent en un changement de molécule ou une baisse de la posologie si possible. Autrement l'utilisation des **anticholinergiques** est à envisager en l'absence de contre-indications. À noter que ces derniers ne sont pas efficaces sur l'akathisie où pourra être utilisé un bêtabloquant si nécessaire.

Les effets extrapyramidaux tardifs quant à eux comprennent :

- Les **dyskinésies tardives** décrivant des mouvements anormaux, incontrôlables et répétitifs. Touchant essentiellement la face, elles peuvent aussi se manifester sur le tronc et les membres. Elles peuvent régresser à l'arrêt du traitement mais aussi être irréversibles, surtout si le sujet est âgé.
- Les **dystonies tardives**, comme le « Rabbit syndrome » caractérisé par un tremblement fin et rapide de la région péribuccale.

Par ailleurs, tous les neuroleptiques sont susceptibles de provoquer **des crises d'épilepsie** en abaissant le seuil épileptogène. Il convient donc d'instaurer une surveillance, particulièrement en cas d'antécédents, surtout avec la clozapine qui entraînerait des crises dans 5% des cas.

L'apparition de **céphalées** est aussi possible, surtout lors de l'utilisation des antipsychotiques de seconde génération.

Il est aussi particulièrement important de noter **l'augmentation de fréquence d'accidents vasculaires cérébraux** sous antipsychotiques chez les personnes âgées, Sacchetti et al. (2010) [164].

#### **II.1.6.3.2 Effets endocriniens (hors effets métaboliques)**

Les AP peuvent stimuler la production de prolactine et induire une **gynécomastie**, une **galactorrhée** ou une **aménorrhée**.

Cette hyperprolactinémie, associée à une inhibition de libération des hormones gonadotropes, expliquerait la diminution de l'intérêt sexuel, les troubles de l'érection, de l'éjaculation ainsi que l'anorgasmie.

Par ailleurs des cas fréquents de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (**SIADH**) ont été rapportés.

#### **II.1.6.3.3 Effets psychiques et cognitifs**

Les APPG peuvent provoquer l'apparition d'un tableau **dépressif ou anxieux**. Il est difficile de savoir s'il faut l'attribuer à une iatrogénie, à la conséquence d'un syndrome extrapyramidal ou encore à une dépression existante masquée par un tableau délirant.

Les APSG sont eux plutôt associés à des effets bénéfiques sur l'humeur et l'anxiété.

De la même façon, les effets de ces traitements sur la mémoire, l'attention, l'apprentissage et les fonctions exécutives sont difficiles à évaluer dans le contexte des maladies mentales elles-mêmes responsables de troubles cognitifs...

Ces effets seraient plus marqués avec les APPG, les patients se plaignant de **troubles mnésiques**, de l'**attention** et des **fonctions exécutives**, ainsi que de **sédation**.

Les APSG occasionneraient moins ces inconvénients bien qu'ils n'améliorent que peu les fonctions d'apprentissage.

#### II.1.6.3.4 Effets neurovégétatifs

##### ➤ Inhibition du système cholinergique

Bien que les propriétés anticholinergiques aient un rôle dans la bonne tolérance neurologique de ces traitements, elles sont responsables d'effets secondaires qu'il convient de surveiller. Les phénothiazines, la clozapine et l'olanzapine sont particulièrement impliquées dans ces réactions.

On distingue les effets sur les récepteurs périphériques et centraux.

- Les effets périphériques sont caractérisés par :
  - Une sécheresse buccale
  - Une constipation
  - Des troubles de la miction
  - Des troubles de l'accommodation, une mydriase
  - Une baisse de la vidange gastrique avec RGO, anorexie, nausées, vomissements
  - Des troubles de la déglutition et des fausses-routes
  
- Les effets centraux eux dénombrent :
  - Des syndromes confusionnels
  - Des modifications de l'humeur (euphorie)
  - Des troubles mnésiques et attentionnels

Un syndrome de sevrage est aussi décrit avec les AP à fort potentiel anticholinergique avec insomnie, irritabilité, sueurs, anxiété et troubles digestifs lors de leur interruption brutale.

##### ➤ Inhibition du système noradrénergique :

Il est responsable quant à lui des effets suivants :

- Hypotension orthostatique
- Palpitations
- Sédation
- Hypersialorrhée

Enfin, bien que rare, il est important de décrire brièvement **le syndrome malin des neuroleptiques** car il peut engager le pronostic vital (20% de mortalité) et complique potentiellement tous les antipsychotiques.

Caractérisé selon Levenson par l'association d'une hyperthermie, d'une rigidité musculaire et d'une élévation des CPK (témoignant d'une rhabdomyolyse), il peut s'accompagner aussi d'une **dysrégulation neurovégétative** avec tachycardie, sueurs profuses et labilité des chiffres tensionnels. Il impose alors une prise en charge en réanimation.

#### II.1.6.3.5 Effets hématologiques

Ils sont essentiellement rencontrés lors de l'utilisation de la **clozapine**. Il convient d'être extrêmement vigilant au risque de **leucopénie** et surtout d'**agranulocytose** (1% par an). Une surveillance spécifique et régulière de la numération sanguine s'impose donc avant et pendant l'utilisation de ce traitement (toutes les semaines pendant 18 semaines, puis tous les mois).

Des cas d'hyperéosinophilie, d'hyperleucocytose et de thrombocytopénie ont aussi été rapportés avec l'olanzapine.

#### II.1.6.3.6 Autres effets

Les AP peuvent aussi occasionner une **élévation transitoire des transaminases** (qui disparaît le plus souvent malgré la poursuite du traitement), une rétention biliaire, voire une véritable cytolysé hépatique dans de très rares cas.

Les effets dermatologiques sont quant à eux très fréquents (prévalence de 5%). Ils sont essentiellement composés par des **éruptions cutanées** (eczéma, urticaire, acné, dyshidrose...) des réactions phototoxiques et photoallergiques et une **pigmentation excessive** de la peau.

Enfin, à noter l'apparition possible d'une **cataracte** plus particulièrement avec l'utilisation des phénothiazines et de la quétiapine.

## II.1.7 LES EFFETS CARDIOMÉTABOLIQUES

### II.1.7.1 Généralités

L'apparition de complications métaboliques lors de l'utilisation des antipsychotiques, particulièrement ceux de seconde génération, est maintenant clairement établie [150].

Il convient de préciser que ces anomalies ne doivent bien sûr pas être imputées qu'à la seule utilisation de ces traitements. Les patients atteints de pathologies mentales sévères sont en effet indépendamment prédisposés au risque de diabète, d'obésité, de dyslipidémies et de décès prématurés (Fleischhacker et al. 2008) [66] (De Hert et al. 2009) [50].

Afin de préciser leurs implications, des études ont cherché à montrer l'existence d'un lien entre mortalité globale et utilisation d'antipsychotiques. Ainsi, l'étude finlandaise FIN 11 (Tiihonen et al. 2009) [184] a porté sur un suivi ambulatoire de plus de 66000 patients schizophrènes pendant 11 ans. Elle a montré qu'un traitement au long cours par antipsychotique était associé à une baisse de la mortalité à long terme comparé au groupe sans traitement. Les résultats vis-à-vis des APSG ont été très hétérogènes, la clozapine semblant même être associée au plus bas taux de mortalité. Cependant, pour De Hert, Cohen et Corell **ces résultats sont à relativiser** compte tenu de limites méthodologiques, en particulier l'exclusion des décès au cours d'une hospitalisation (correspondant selon eux à plus de 64 % des décès), et de résultats contradictoires avec leurs propres études [51].

D'autres auteurs ont trouvé eux aussi que **l'utilisation des antipsychotiques était plutôt associée à un risque accru de mortalité** globale, comme dans la méta-analyse de Weinman et al. (2009) [194] et la plus récente revue systématique de Kamble et al. (2012) [102].

Il est en effet clairement établi que ces traitements peuvent induire ou aggraver une **prise de poids** pouvant être spectaculaire, des **troubles du métabolisme glucidique et lipidique** ainsi que des **troubles du rythme** et des **morts subites**. Ces anomalies ont certainement des conséquences directes sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, il est donc primordial d'y accorder un suivi et une attention toute particulière.

L'utilisation des AP chez les patients psychotiques n'est bien sûr pas à remettre en cause, particulièrement au regard de leurs effets sur la réduction des symptômes et des décompensations aiguës, ainsi que leurs conséquences à court et à long terme (violences, suicides, accidents, marginalisation, incarcérations...), Tandon et al. (2011) [182].

Toutefois le choix du traitement se doit d'être influencé par son efficacité attendue au plan psychiatrique mais aussi par les effets indésirables s'y rapportant, d'autant plus que ceux-ci sont des causes de non-observance.

**Une modification du traitement antipsychotique peut ainsi s'avérer nécessaire de même que l'introduction de traitements spécifiques en fonction des situations.**

Le tableau ci-après reprend les principaux antipsychotiques atypiques utilisés et les anomalies métaboliques s'y associant :

**Tableau 7: Anomalies métaboliques associées au traitement par antipsychotiques atypiques**  
(D'après Scheen A [170] adapté du rapport de la Conférence de consensus américaine [12])

<b>Molécule</b>	<b>Gain de poids</b>	<b>Diabète sucré</b>	<b>Dyslipidémies</b>
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Rispéridone	++	V	V
Quétiapine	++	V	V
Aripiprazole (*)	+/-	-	-
Ziprasidone (*)	+/-	-	-
Amisulpride (**)	+/-	-	-

(+) = Risque accru      (-) = Pas d'effet délétère      (V) = Données variables dans la littérature  
 (\*) Sous réserve d'un nombre limité de données à long terme.  
 (\*\*) Non mentionné dans la Conférence de consensus, car non commercialisé aux États-Unis

L'olanzapine et la clozapine ont montré les plus hautes élévations de poids, de cholestérolémie et de glycémie. La quétiapine, la rispéridone et la sertindole des élévations intermédiaires, l'aripiprazole et l'amisulpride des élévations intermédiaires ou basses enfin, la ziprasidone, les élévations les plus basses.

Des résultats plus récents (la première méta-analyse des effets métaboliques des APSG) ont mis en évidence des résultats similaires (Rummel-Kluge 2010) [163].

### **II.1.7.2 Prise de poids**

La prévalence de l'obésité est nettement supérieure dans la population des patients traités par antipsychotiques, elle serait de l'ordre de **40 à 60 %** et **plus particulièrement chez les femmes** (Allison et al.,2009) [10] et (Smogur, 2009) [178].

En 2006, Dickerson et al. [55] ont trouvé eux aussi des résultats similaires dans un échantillon de patients traités par antipsychotiques. 50 % des femmes et 41% des hommes étaient obèses contre respectivement 27% et 20% dans un groupe de comparaison.

De nombreuses études ont pu montrer les relations entre prise de poids et traitement antipsychotique.

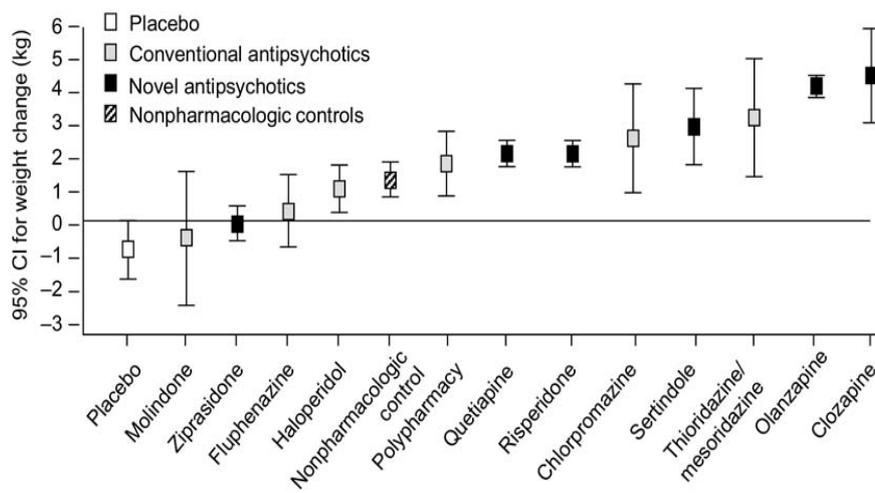
Tout d'abord la méta-analyse d'Allison et al. (1999) [9], incluant plus de 30 000 patients, confirmée par la suite par les résultats de l'étude CATIE (Clinical Antipsychotic trials in Intervention Effectiveness) [47] [75] [124].

Sur une durée de 18 mois, le traitement par olanzapine a été associé à la prise de poids la plus importante avec une prise moyenne de 0,9 kg par mois. La proportion de patients ayant

présenté une prise de poids d'au moins 7 % de leur poids initial était de 30%, plus importante que dans les autres groupes (7 à 16 % ;  $p < 0,001$ ). Pour la quétiapine et la rispéridone, elle était d'environ 0,5 kg par mois alors que le poids avait diminué pour la perphénazine et la ziprasidone.

Les moyennes de prise de poids après 10 semaines de traitements selon les principaux traitements utilisés sont reprises dans le tableau ci-dessous :

**Figure 3: Prise de poids après 10 semaines de traitement aux doses standards**  
(D'après Allison et al., 1999) [9]



Ces prises de poids initiales ont par la suite été confirmées sur le long terme, après un an de traitement, par une autre étude (Parsons et Allison, 2009) [159].

L'étude EUFEST (European First Episode Schizophrenia Trial) [101], étude randomisée auprès de 498 patients (Lancet 2009) dont le but initial était de comparer l'efficacité des APSG entre eux et l'halopéridol, a aussi mis en évidence des résultats très alarmants. Après un an de traitement, les patients avaient pris en moyenne 13,9kg sous olanzapine, 10,5kg sous quétiapine, 9,7kg sous amisulpride, 7,3kg sous halopéridol et 4,8kg sous ziprasidone.

Selon Parsons et al. 2009 [159], **une prise de poids précoce serait un bon indicateur d'une prise de poids ultérieure**. Une perte substantielle ultérieure étant plus difficile à obtenir, **prévenir et prendre en charge précocement cette prise pondérale est donc essentiel** (Marder et al., 2004) [128].

La prise de poids est communément définie par les auteurs comme « **cliniquement significative** » lorsqu'elle est **supérieure ou égale à 7% du poids initial**. Les incidences de telles élévations aux États-Unis pour les APSG seraient les suivantes : olanzapine 29%, quétiapine 23%, rispéridone 18%, ziprasidone 10% et aripiprazole 8% (Newcomer, 2007) [150].

Au regard de ces chiffres, on remarque **que même les molécules sensées ne pas augmenter significativement le poids en moyenne, ne doivent pas être considérées comme neutres du point de vue de leur effet pondéral.**

Cette prise de poids induite par les antipsychotiques aurait des conséquences directes sur le **taux de mortalité**. Elle limiterait donc les effets bénéfiques sur ce plan de la baisse du taux de suicide. Fontaine et al. (2001) [67] avaient en effet trouvé que statistiquement, chez 100 000 schizophrènes traités avec de la clozapine, pour 492 suicides évités grâce au traitement, 416 morts supplémentaires étaient attendues des conséquences d'une prise de poids de plus de 10 kg.

Par ailleurs, les patients qui **n'ont jamais reçu de traitement antipsychotique sont plus à risque** de voir leur poids augmenter grandement, que ceux qui ont déjà été exposés par le passé. Ceci a pu être particulièrement vérifié dans une étude portant sur la première utilisation des APSG chez les enfants et adolescents (Corell et al., 2009) [41].

Pour chaque traitement, les **variations interindividuelles** sont telles qu'il est difficile de prédire les modifications de poids chez un individu. Cependant certaines caractéristiques cliniques et démographiques permettent tout de même d'en présupposer l'apparition:

**Tableau 8: Facteurs de risques prédictifs d'une prise de poids sous antipsychotiques**  
(D'après De Hert et al., 2010) [50]

<b>Cliniques</b>	<b>Démographiques</b>
Choix de l'antipsychotique	Age jeune
Premier épisode psychotique	IMC initial peu élevé
Cycles non rapides	Antécédents personnels d'obésité
Caractéristiques psychotiques	Antécédents familiaux d'obésité
	Ethnicité autre que blanche
	Tendance à l'hyperphagie
	Usage de cannabis

➤ **Hypothèses physiopathologiques de la prise de poids induite par les antipsychotiques :**

Les principaux facteurs influençant la prise de poids induite par ces traitements ainsi que leurs interconnexions ont été récemment synthétisés et précisés par Corell et al. (2011).

Communément, elle résulte d'une **inéquation de la balance apport / dépense énergétique** (type, quantité et fréquence d'apport de calories et d'activité physique), celle-ci induite ou aggravée par ces traitements (Giskes et al., 2011) [74].

Connaissant l'importance de l'homéostasie énergétique, il apparaît évident qu'il existe des **relations directes entre comportement et prise de poids**. La sédentarité ainsi qu'une alimentation excessive et déséquilibrée vont donc favoriser le développement d'une prise pondérale sous traitement.

Par ailleurs, les **aspects cliniques des pathologies psychiatriques** comme l'agitation, l'apathie, l'anhédonie, la dépression et **les effets neuro-comportementaux des traitements**, comme la sédation, l'hypersomnie ou la stimulation de l'appétit, **participent aussi certainement à ces interactions complexes**.

Il existe une relation **dose dépendante**, de même qu'une **poly-pharmacothérapie** a été associée à une plus grande prise de poids, Simon et al. (2009) [175].

Les mécanismes précis expliquant cette prise de poids ne sont cependant pas encore suffisamment bien compris.

Les données de la littérature n'ont pas encore pu déterminer précisément si cette prise de poids était formellement liée à une stimulation de l'appétit (et une majoration de l'alimentation) et/ou à une baisse de l'activité physique et/ou du métabolisme.

Une étude récente a cependant permis de mettre en évidence pour la première fois la relation entre **hyperphagie** et prise de poids chez le rat, pour l'olanzapine et la ziprasidone (Shobo et al. 2011) [142].

Les antipsychotiques affecteraient donc directement **les mécanismes neuro-hormonaux régulant la satiété et l'appétit**, comme le supposent aussi Corell et al.(2011) [40].

Des **hormones peptidiques** comme la **leptine** et la **ghréline** seraient ainsi impliquées, la ghréline (sécrétée par l'estomac) étant potentiellement un stimulateur de l'appétit et la leptine, son antagoniste (produite par les adipocytes) inductrice de satiété.

Certains **récepteurs cérébraux**, sont aussi incriminés, en particulier **histaminique H1**, mais aussi sérotoninergiques 5HT2c, dopaminergiques D2, adrénergiques et cannabinoïdes.

Des **mécanismes de prédispositions génétiques** ont été rapportés et sont certainement impliqués (Choong et al. 2008) [33] mais les recherches d'exploration génomique doivent encore se préciser pour permettre de conclure formellement.

Enfin, une étude récente a montré qu'il existait un effet stimulant notable des antipsychotiques sur la **différenciation des préadipocytes**. Bien que les mécanismes de ce phénomène soient encore inconnus, Hemmrich et al. (2011) [93] suggèrent qu'ils puissent être liés à **un stress oxydatif induit par les AP**. Cependant ce lien entre stress oxydatif et thérapeutique antipsychotique n'a pour le moment pas encore clairement pu être mis en évidence, comme le souligne la revue récente de Lepping en 2011 [118].

D'autres études sont donc nécessaires pour permettre de comprendre pleinement les mécanismes favorisant la prise de poids sous traitement antipsychotique.

### ***II.1.7.3 Diabète induit par les antipsychotiques***

La prévalence du diabète est **globalement doublée** chez les patients schizophrènes comparée à la population générale.

Une étude récente de l'OMS a montré que l'existence de symptômes psychotiques augmente le risque de diabète et ce indépendamment de tout diagnostic clinique de schizophrénie, de traitements AP antérieurs, du mode de vie et du niveau socioéconomique individuel ou du pays, Nuevo et al. (2011) [153].

Cependant **tous les antipsychotiques**, qu'ils soient de première ou de deuxième génération sont associés à une augmentation de risque de développer un diabète, Chabroux et al. (2009) [32], Kessing et al. (2010) [106], Nielson et al. (2010) [151].

La méta-analyse de Smith et al. (2008) [176] a montré que le risque relatif de développer un diabète était plus élevé avec certains APSG (olanzapine, clozapine, quétiapine et rispéridone), comparés aux APPG (RR=1,32). Ce risque est considéré comme maximal pour la clozapine et l'olanzapine, comme intermédiaire pour la rispéridone et la quétiapine, tandis qu'il n'a pas été mis en évidence de risque de diabète avec l'aripiprazole ou la ziprasidone. Ces résultats ont dans l'ensemble corroboré ceux de l'étude américaine CATIE [125] et de l'étude européenne SOHO [180].

Cependant, l'étude danoise plus récente de Kessing et al. (2010), portant sur un suivi de 10 ans d'un très grand échantillon de patients, a trouvé des résultats différents [102]. Elle n'a pas montré de différence de risque de diabète entre les APPG et les APSG comme classe à part entière, mais surtout des différences notables entre les molécules. Un risque donc au moins deux fois plus élevé pour la ziprasidone et la sertindole comparés aux APPG. Comparé aux APPG, il était sensiblement identique pour la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone, et n'était pas majoré pour l'amisulpride, la quétiapine ou l'aripiprazole. Il est toutefois possible que les taux élevés trouvés avec la ziprasidone et la sertindole soient dus au fait qu'ils aient été prescrits à des patients à plus haut risque de développer un diabète....

Elle a surtout permis de démontrer que le risque de diabète **augmentait avec la durée** du traitement et la **polymédication antipsychotique**.

Par ailleurs, en sus des facteurs de risques classiques d'apparition de diabète (comme l'âge, l'hypertension, les dyslipidémies...), il apparaît que les AP donnés lors **d'un premier épisode de schizophrénie** augmentent significativement le risque d'apparition d'un diabète, au tout début puis lors du traitement (Nielsen et al. 2011) [151]. Le risque étant là encore maximal pour l'olanzapine et la clozapine.

**Ceci remet donc sérieusement en cause l'intérêt de l'utilisation de l'olanzapine en première intention** (la clozapine étant elle réservée aux schizophrénies résistantes).

L'étude récente de Kusimi et al. (2011) [112], qui a suivi pendant un an des patients schizophrènes traités par APSG, suggère que les facteurs les plus prédictifs de diabète sous traitement sont **l'histoire familiale de diabète** ainsi que **des taux initiaux élevés de cholestérol total et de triglycérides**.

Aussi, appartenir à **une « minorité ethnique »** augmenterait le risque de développer des désordres glucidiques sous traitement antipsychotique (Ader et al., 2008) [2].

Enfin, il apparaît que **plus les patients sont jeunes, plus ce risque est important**, il semblerait même diminuer avec l'âge (Hammerman et al., 2008) [82].

➤ Cas particulier des **personnes âgées** :

L'étude d'Albert et al. (2009) [5] a montré que l'utilisation à **court terme des APSG** (médiane de 13,1 semaines) chez les personnes âgées **n'était pas** responsable de l'apparition ou de l'aggravation d'un diabète.

En revanche, une étude de cohorte rétrospective réalisée en 2004 (Feldman et al.), a montré que les personnes âgées sous traitement AP étaient **à risque** de développer un diabète à moyen et long terme (6 à 9 mois) [64]. Il n'a pas non plus été mis en évidence de différence entre les APPG et les APSG en tant que classe, mais là encore des différences entre les molécules.

Le risque était le plus élevé avec la thioridazine (RR 3.1–5.7), le plus bas avec la quétiapine (RR 1.3–2.9), et intermédiaire avec l'halopéridol, l'olanzapine et la rispéridone.

➤ **Hypothèses physiopathologiques**

**L'insulinorésistance**, secondaire à la **prise de poids** et l'**adiposité** dues au traitement, semble la cause principale d'apparition d'un diabète sous traitement antipsychotique selon Haupt et al. (2007) [90] et Newcomer (2009) [149]. Ainsi, les mesures cliniques comme l'IMC (indice de masse corporelle) et le périmètre abdominal permettent de prédire significativement l'apparition de troubles du métabolisme glucidique [90].

Comme pour le diabète de type 2, l'apparition d'un diabète à proprement parler sous traitement (glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/dl) est souvent **précédé d'une intolérance au glucose** ( $1,10$  g/dl  $\leq$  glycémie à jeun  $\leq 1,26$  g/dl) ou d'une diminution de la tolérance au glucose lors d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale), Van Winkel et al. (2006) [189].

Cependant des majorations parfois très rapides des taux glycémiques ont été observées avec les APSG et cette prise de poids n'est pas systématique. Par ailleurs des événements brutaux, comme des **pancréatites aiguës** ou des **comas acidocétosiques**, réversibles à l'arrêt du traitement, ont aussi été notés [171].

Ces éléments plaident donc en faveur de mécanismes plus complexes. Scheen et al proposent de différencier deux types de diabète décrits sous antipsychotiques [171] :

- L'un s'apparentant au diabète de type 2, lié à la prise de poids et à **l'insulinorésistance secondaire**.
- L'autre se rapprochant du diabète de type 1 par une **insuffisance d'insulinosécrétion**, sans contexte auto-immun mais découlant probablement d'une sidération fonctionnelle réversible de la cellule  $\beta$  pancréatique.

Le tableau ci-dessous compare ces deux mécanismes :

**Tableau 9 : Comparaison des deux types de diabète sucré décrits avec les antipsychotiques atypiques** (d'après Scheen et al. 2010) [171]

	<b>DIABÈTE APPARENTÉ AU TYPE 2</b>	<b>DIABÈTE APPARENTÉ AU TYPE 1</b>
<b>Fréquence</b>	Non exceptionnelle	Exceptionnelle
<b>Survenue</b>	Détérioration assez lente	Détérioration rapide
<b>Anomalie biologique</b>	Précédée par une ITG (*)	Risque d'acidocétose
<b>Relation avec la prise de poids</b>	Fréquente	Sans relation évidente
<b>Sujets prédisposés</b>	Facteurs de risque classiques	Non connus
<b>Mécanisme principal</b>	Insulinorésistance	Carence insulinosécrétoire
<b>Anomalies associées</b>	Syndrome métabolique	Rarement pancréatite aiguë
<b>Complications</b>	Risque cardiovasculaire	Coma, décès
<b>Traitement</b>	Mesures hygiéno-diététiques Antidiabétiques oraux	Insuline indispensable

(\*) ITG : Intolérance au glucose (élévation de la glycémie à jeun ou diminution de la tolérance au glucose lors d'une épreuve d'HGPO).

Par ailleurs, comme nous l'avons vu précédemment pour la prise de poids, il a aussi été mis en évidence des relations avec **certaines récepteurs** centraux et périphériques. Ainsi, l'association entre l'**affinité aux récepteurs histaminiques H1** et la prise de poids expliquerait grandement l'augmentation de risque de développer un diabète sous AP, Starrenburg et al. (2009) [179].

Selon les mêmes auteurs, il semblerait qu'il y ait aussi **une action directe des APSG sur les cellules  $\beta$  pancréatiques** via un antagonisme des récepteurs muscariniques M3, qui inhiberaient alors la sécrétion d'insuline. Enfin, la bonne tolérance de l'aripiprazole et de la ziprasidone s'expliquerait par un **agonisme des récepteurs 5HT1a** sur ces mêmes cellules.

La physiopathologie précise sous-tendant l'apparition d'un diabète sous traitement AP est complexe et reste encore incomplète. Les recherches se poursuivent pour avancer dans sa compréhension.

#### ***II.1.7.4 Dyslipidémies induites par les antipsychotiques***

Selon Meyer et al. (2004) [135] et Scheen et al. (2010) [171], les effets les plus marqués des AP correspondent à **une élévation des triglycérides et une baisse du taux d'HDL cholestérol**.

Ici encore, le risque semble être **maximal avec les produits associés à une plus grande prise de poids comme l'olanzapine et la clozapine**.

À noter cependant que dans la revue de la littérature de Meyer, la quétiapine a elle aussi été associée au plus grand risque d'hyperlipidémie [135]. Dans la phase 1 de l'étude CATIE, les patients traités par quétiapine ont cependant vu leur taux de triglycérides augmenter moitié moins que ceux par olanzapine (Meyer et al., 2008) [136] (Lieberman et al., 2005) [125]. Une étude plus récente (De Leon et al. 2007) [53] a elle aussi retrouvé une majoration notable des taux de triglycérides et de cholestérol total sous quétiapine. L'halopéridol, la ziprasidone la rispéridone et l'aripiprazole ont, dans cette étude, été associées au plus faible risque de développer une hyperlipidémie.

Certaines études ont montré qu'il y avait aussi un effet sur le **cholestérol total et le LDL cholestérol** variant en fonction de l'antipsychotique utilisé. Pour l'heure on ne sait pas si ces modifications à court terme se manifesteront cliniquement à plus long terme (De Hert et al. 2009) [50].

Les mécanismes expliquant ces anomalies sous traitement sont encore mal compris, selon De Leon et al. (2007) [53], il semblerait que parallèlement aux mécanismes liés à l'obésité et à la prise de poids (via l'insulinorésistance), il existerait un **effet direct et immédiat des APSG sur la régulation lipidique**. Une étude norvégienne de 2008 (Birkenaes et al.) [18] a corroboré cette hypothèse. Elle a montré qu'il n'existait **pas de relation entre apparition d'une hyperlipidémie sous traitement AP et IMC**.

Il serait intéressant certainement de confirmer cette hypothèse plus spécifiquement vis-à-vis de l'obésité abdominale.

Enfin, le **rapport TG/HDL serait un marqueur prédictif très intéressant d'apparition d'insulinorésistance** en cas d'augmentation, de même que de présence de petites particules denses de LDL, les plus athérogènes, et donc plus globalement d'apparition de maladie cardiovasculaire.

Fan et al. (2011) [62] ont confirmé dans une étude récente la possibilité d'utiliser ce ratio aussi chez les patients schizophrènes non-diabétiques

### II.1.7.5 Syndrome métabolique induit par les antipsychotiques

#### ➤ Définitions

Il existe plusieurs définitions du syndrome métabolique dont les critères ne cessent d'évoluer. Ils sont détaillés en [Annexe 5].

L'OMS a tout d'abord proposé la sienne en 1998, plutôt basée sur les critères physiopathologiques (insulinorésistance et hyperinsulinisme), celle-ci reste peu utilisée en pratique par la difficulté et le coût à mesurer directement l'insulinorésistance.

En 2001, le **NCEP-ATP III** (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) propose alors ses critères, beaucoup plus adaptés à la pratique clinique, ils seront plus fréquemment utilisés.

C'est ensuite l'**IDF** en 2005 (International Diabetes Federation) qui propose une nouvelle définition avec un critère indispensable, constitué par le tour de taille, dont les seuils ont été abaissés et sont à adapter en fonction de l'origine ethnique du patient.

Puis, dans le but d'harmoniser les pratiques, l'**IDF**, l'**AHA** (American Heart Association) la **WHF** (World Heart Federation) ont statué sur une **nouvelle définition en 2009**. L'augmentation du tour de taille n'est plus impérative et le choix, entre seuils IDF 2005 et NCEP 2001 pour les non-européens, est laissé au clinicien (Alberti et al., 2009) [6].

À noter cependant que l'American Diabetes Association (ADA) et l'Association Européenne d'Étude du Diabète (EASD) considèrent pour le moment que les critères du syndrome métabolique ne sont pas encore suffisamment définis et qu'il existe encore un doute quant à sa valeur comme marqueur de risque cardiovasculaire et de diabète (Kahn et al., 2005) [100].

#### ➤ Généralités

Dans la population générale, le syndrome métabolique est associé à un risque élevé d'évolution vers un diabète de type 2, de maladie coronarienne et de mortalité coronarienne, (Byrne et al. 2005) [175].

Par ailleurs, il est plus fréquent chez les patients atteints de pathologies mentales sévères que dans la population générale (étude CLAMORS [19] et étude CATIE [133]). Sa prévalence est en effet **environ doublée, même après ajustement pour l'IMC [170]**.

Il y a cependant, comme dans la population générale, d'importantes différences géographiques, comme en témoigne par exemple sa plus faible prévalence dans l'étude espagnole (CLAMORS) que dans l'étude américaine (CATIE).

Ici encore, au regard du mode de vie particulier des patients, il est difficile de faire la part entre les effets dus au traitement et ceux qui sont relatifs à leurs conditions et habitudes de vie (alimentation déséquilibrée, sédentarité prononcée, etc.).

Cependant il n'est plus à démontrer que les antipsychotiques et plus particulièrement ceux de seconde génération sont inducteurs d'effets métaboliques délétères.

Oriot et al., dans une étude de 2008 [155], ont permis de témoigner de ces anomalies **aussi chez les patients maigres, dépourvus de syndrome métabolique et n'ayant jamais été traités**. En effet, elle a montré l'apparition d'une hyperglycémie à jeun non-diabétique chez 21% et d'un syndrome métabolique chez 16% des patients après 9 mois de traitement.

L'étude CATIE a permis de mettre en évidence des **différences métaboliques entre les AP** les plus fréquemment utilisés [137]. Ainsi, la prévalence du syndrome métabolique augmentait après trois mois de traitement par olanzapine (de 34,8% à 43,9%) tandis qu'elle diminuait sous ziprasidone. L'olanzapine et la quétiapine ont montré les plus importantes augmentations de périmètre abdominal (+1,77 cm) suivies par la rispéridone (+1cm).

L'étude CLAMORS a elle, démontré que le syndrome métabolique était associé à une augmentation du risque cardiovasculaire (calculé par le SCORE=décès cardiovasculaire à 10 ans) chez les patients schizophrènes, ainsi que chez ceux qui sont atteints de trouble schizoaffectif [19] [20].

Dans les deux cas, la prévalence du **syndrome métabolique était aussi associée à la sévérité de la maladie psychiatrique**. Les patients souffrant de **schizophrénie déficitaire** étant les plus à risque d'obésité et de mortalité coronarienne (Arango et al. 2011) [14].

Enfin, le risque de syndrome métabolique **augmenterait aussi avec la polythérapie** antipsychotique. Ce lien n'a cependant pas encore été mis en évidence indépendamment de tous les facteurs cliniques, démographiques et anthropométriques (Misawa et al. 2011) [140].

### ➤ Physiopathologie

Nous ne reprendrons pas ici les mécanismes de la prise de poids et d'apparition de troubles métaboliques sous antipsychotiques déjà décrits précédemment ;

En revanche, nous allons brièvement rappeler les grands mécanismes de développement de ce syndrome, à partir des travaux de Buysschaert (2006) [29] et de Jullien (2008) [99].

L'apparition d'un syndrome métabolique sous traitement AP est directement liée à la prise de poids et à l'apparition d'une obésité, **spécifiquement viscérale abdominale**. En effet, le tissu adipeux viscéral est particulièrement incriminé dans la genèse de l'**insulinorésistance** par son rôle clé dans la production d'**adipocytokines**.

Cette insulinorésistance a comme conséquence immédiate une **libération anarchique par les adipocytes d'acides gras libres (AGL)** qui vont exercer à différents niveaux, en particulier hépatique et musculaire, un effet « toxique » aux conséquences cliniques et métaboliques.

Au plan glycémique, cet excès d'AGL induit une augmentation de la production hépatique de glucose ainsi qu'une réduction de sa captation musculaire périphérique, par altération de la translocation du transporteur GLUT 4.

Ce surplus d'AGL provoque aussi, directement et indirectement, un épuisement des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans.

La conjonction de ces trois altérations métaboliques amène progressivement le développement d'un diabète de type 2, dès lors que l'**hyperinsulinémie** (réponse à l'insulinorésistance) se tarit par épuisement.

L'**inflammation** contribuerait aussi au développement de la résistance à l'insuline et est à l'interface entre l'obésité et le syndrome métabolique. On retrouve en effet chez les patients des taux élevés de marqueurs inflammatoires aigus (CRP, acide sialique, protéine amyloïde A sérique, orosomucoïde, cortisol). L'augmentation de l'interleukine-6 et du TNF $\alpha$  seraient à l'origine de ces anomalies et d'une dysfonction endothéliale, qui participerait aussi à une majoration de l'athérosclérose.

Par ailleurs, l'excès d'apport d'AGL au foie favorise une synthèse démesurée de particules de VLDL riches en triglycérides et en Apo B. Le devenir ultérieur de ces particules rend compte d'une **hypertriglycémie et d'une diminution du HDL cholestérol**, toutes deux caractéristiques du syndrome métabolique. Il est aussi à l'origine de la formation de particules de LDL petites et denses, plus particulièrement athérogènes.

Enfin, l'**augmentation de la pression artérielle** s'explique dans ce contexte par différents mécanismes :

- Une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique
- Une perturbation du métabolisme hydrosodé
- La limitation de la vasodilatation périphérique liée au NO
- Aussi directement l'insulinorésistance et son hyperinsulinisme compensateur.

#### **II.1.7.6 Hypertension artérielle**

Bien que le risque relatif de souffrir d'hypertension soit plus élevé chez les patients souffrant de maladies mentales sévères (RR : 2-3), **il n'a pas été prouvé pour le moment de relation directe entre apparition d'une hypertension et traitements antipsychotiques**, De Hert et al., (2009) [50].

Ils devraient pourtant en favoriser le développement par le biais de la prise de poids et des mécanismes d'apparition du syndrome métabolique décrits précédemment.

Ces derniers seraient cependant compensés par l'effet hypotenseur de l'inhibition adrénergique [50].

#### **II.1.7.7 Hypotension artérielle et tachycardie**

Comme nous l'avons vu précédemment les hypotensions sont essentiellement dues à l'antagonisme des récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$  post-synaptiques. En résulte une tachycardie réactionnelle, conséquence aussi de l'antagonisme aux récepteurs cholinergiques.

L'apparition de ces effets secondaires semble **dose dépendante** et varie en fonction de l'antipsychotique utilisé, Corruble et al. (2007) [42].

La lévomépromazine, comme les molécules induisant le plus d'effets neurovégétatifs et le moins d'effets neurologiques, semblent les plus incriminées. Il en est de même pour les molécules dites à « low potency », comme la chlorpromazine, la thioridazine ou la clozapine.

Cet effet secondaire est aussi très fréquent avec l'utilisation de la **quétiapine**, particulièrement lors de l'instauration du traitement et de l'augmentation des doses, qui doit donc se faire progressivement.

#### ***II.1.7.8 Morts subites d'origine cardiaque***

Toutes les études de suivi s'intéressant à la mort subite chez les schizophrènes ont retrouvé une mortalité cardiovasculaire nettement supérieure à la population générale. Lorsque l'on s'intéresse au traitement antipsychotique en particulier (et non pas qu'à la schizophrénie) les ratios standard de mortalités sont **deux à trois fois supérieurs** chez les patients prenant ces thérapeutiques (Haffen, 2007) [80].

Dans la population générale, une origine cardiovasculaire est retrouvée dans 95,3% des cas de morts subites dont 88% seraient dues à des troubles du rythme ventriculaire [80].

La cause de mort subite **la plus fréquente** chez le schizophrène semble aussi être **d'ordre cardiovasculaire** et particulièrement liée aux tachyarythmies ventriculaires iatrogènes ainsi qu'aux cardiopathies ischémiques Vaille et al. (2011) [188] et Timour et al. (2012) [185].

Ici encore, il convient de **relativiser ce risque** qu'on ne peut bien sûr pas imputer qu'exclusivement aux seuls traitements antipsychotiques compte tenu de la **spécificité de la population** traitée (haut risque cardiovasculaire, méconnaissance des pathologies sous-jacentes, défaut d'accès aux soins, etc).

Il est difficile de faire la part des responsabilités entre les effets directement dus au traitement et ceux qui sont relatifs aux conditions générales des patients. Il convient aussi de tenir compte des bénéfices attendus en termes de mortalité en stabilisant la maladie psychiatrique (suicides, accidents traumatiques...).

Par ailleurs, comme le rappellent Vaille et al. (2011) [188], il ne faut pas en oublier les **autres causes** possibles de morts subites comme l'épilepsie, l'embolie pulmonaire, les occlusions intestinales, les fausses-routes et les asphyxies, très fréquentes chez ces patients.

L'étude de cohorte rétrospective de Ray et al. (2009) [160] confirme cependant **l'augmentation du risque de mort subite cardiaque** lors de l'utilisation des molécules de première ou de seconde génération, sans différence significative entre elles, et **la nette relation dose dépendante de ce risque**.

Selon Timour et al. (2012) [185] ces morts subites d'origine cardiaque apparaissent préférentiellement lors de l'utilisation de traitements **à doses élevées, mais aussi aux doses thérapeutiques.**

Par ailleurs ce risque augmente **avec l'âge**(Wang et al., 2005) [192] ainsi que **l'association de thérapeutiques psychiatriques.**

Les principaux mécanismes impliqués dans ces morts subites d'origine cardiaque sous traitements psychotropes sont triples [185] :

- Les **perturbations électrophysiologiques**, incluant les **troubles de la repolarisation** (allongement du QT, hypokaliémie, etc.) **mais aussi de la dépolarisation.** Certains traitements peuvent inhiber l'entrée d'ions Na<sup>+</sup> dans les cardiomyocytes ventriculaires et entraîner des arythmies ventriculaires par réentrées.
- Les **myocardites** et les **myocardiopathies.**
- Les **cardiopathies ischémiques.**

L'implication des antipsychotiques dans ces 3 principaux mécanismes seront développés dans les chapitres ci-après.

Comme dans la population générale, on citera tout de même les **autres étiologies** fréquentes de morts subites d'origine cardiaques : les troubles hydro-électriques, le syndrome de Brugada, le syndrome de Wolff Parkinson White, les crises thyrotoxicques, la sarcoïdose, l'amylose, les tumeurs cardiaques, la commotio-cordis et les myopathies [80].

### ***II.1.7.9 Cardiopathies ischémiques***

Les patients souffrant de pathologies mentales sévères sont plus à risque de développer des cardiopathies ischémiques que la population générale. L'étude CATIE, entre autres, a permis d'affirmer cette augmentation de risque chez les jeunes patients schizophrènes, et ceci **indépendamment de l'IMC** (Goff et al. 2005) [75].

Par ailleurs, Suvisaari et al. ont montré en 2010 [181] une association plus fréquente de **formes anciennes et sévères de pathologies ischémiques** (à ondes Q larges) chez les patients schizophrènes, suggérant en sus d'une augmentation de prévalence, un traitement initial inadéquat ainsi qu'un risque de mortalité et de récurrence plus important.

L'étude récente de Jin et al. (2010) s'est attachée à comparer ce risque à 10 ans (par calcul du score de Framingham) chez les patients d'âge moyen ou âgés ainsi qu'en fonction de la pathologie psychiatrique rencontrée [97]. Elle a montré une augmentation du risque de **79 % chez les patients schizophrènes, 72% chez ceux souffrant d'état de stress post traumatique, 61% pour ceux atteints de troubles de l'humeur et 11% de démences.**

Comme nous l'avons précisé précédemment, les AP contribuent à accroître les facteurs de risque cardiovasculaires par leurs effets sur le poids, la glycémie et le métabolisme lipidique des patients traités. Ils ont donc certainement **un rôle dans l'augmentation de la prévalence des pathologies ischémiques** et de leurs conséquences sur la morbidité et la mortalité, Timour et al. (2012) [185].

L'étude CATIE a permis de mettre en évidence des différences notables selon les AP en termes de mortalité coronarienne à 10 ans. Elle a comparé l'évolution des scores de Framingham selon les AP utilisés chez 1125 patients pendant 18 mois. Ainsi **l'olanzapine était associé au risque le plus important (+0,5%) suivie de la quétiapine (+ 0,3%)** tandis que la rispéridone et la ziprasidone étaient associées à une baisse de risque (-0,6%).

Honkola et al. (2012) [95] se sont intéressés au **rôle des psychotropes dans les morts subites par infarctus du myocarde (IDM) au décours d'un syndrome coronarien aigu (SCA)**. 1800 patients décédés brutalement d'un IDM ont été autopsiés et comparés à 1100 témoins ayant, eux, survécus à un syndrome coronarien aigu pendant la même période.

Les résultats ont montré que **9,7% des patients dans le groupe des morts subites utilisaient des antipsychotiques, contre 2,4% dans le groupe contrôle** (OR=4,4 ; IC 95% [2,9-6,6] ;  $p < 0,001$ ). La relation avec la prise d'antidépresseurs était un peu moins importante mais nettement présente, 8,6% contre 5,5% (OR=1,6 ; IC 95% [1,2-2,2] ;  $p = 0,003$ ). Il n'a pas été noté de différence dans le groupe des benzodiazépines.

Par contre **la prise concomitante de phénothiazines et d'antidépresseurs était associée à une augmentation spectaculaire du risque de mort subite lors d'un SCA** (OR=18,3 ; IC 95% [2.5-135] ;  $p < 0,001$ ). Existait là encore une **relation dose dépendante**. À noter que ces relations sont restées significatives après ajustement de l'utilisation de thérapeutiques à visée cardiovasculaire (aspirine, bêtabloquants, IEC...).

Par ailleurs, la récente étude de Gillies et al. (2012) a montré **qu'un antécédent d'hospitalisation en psychiatrie était un facteur de risque de mortalité (globale et cardiovasculaire) à court terme** chez les patients ayant présenté une **douleur thoracique « étiquetée » comme non cardiaque** [73]. La mortalité globale et cardiovasculaire à un an était plus élevée chez les patients ayant été hospitalisés en psychiatrie au cours des dix années précédentes (hommes 6.3% contre 4.3% ; femmes: 5.3% contre 3.6%) et ceci après ajustement de l'âge, des comorbidités (diabète et hypertension) et des conditions socio-économiques. Ce risque est apparu maximum pour les **hommes jeunes aux conditions socio-économiques défavorables** et semble aussi **diminuer avec l'âge**.

Pour expliquer ces résultats, les auteurs reviennent sur le fait que les patients **peuvent ressentir des difficultés à exprimer et à interpréter les douleurs ressenties** et que le clinicien peut se méprendre devant la description de symptômes atypiques.

### Cas particuliers des patients déments:

Il convient d'être **particulièrement vigilant lors de l'instauration du traitement chez les patients déjà traités par anticholinestérasiques.**

Une étude rétrospective récente, d'une cohorte de plus de 20000 patients (Pariente et al. 2012), a montré que **les patients déments de plus de 64 ans traités par anticholinestérasiques** étaient plus à risque de développer un IDM sous AP, et ceci essentiellement lors du premier mois de traitement où le RR est maximal (2,19) [157].

#### ***II.1.7.10 Myocardites et cardiomyopathies***

C'est particulièrement lors de l'utilisation de la **clozapine** qu'elles sont rencontrées. L'une des premières études ayant décrit la responsabilité de cette molécule dans ces effets secondaires a été publiée en 1999 (Killian et al.) [107]. Bien que rares, elles apparaissent selon Hagg et al. (2001) pour 80% d'entre elles dans les **6 premières semaines de traitement** et sont particulièrement graves, leur pourcentage de mortalité étant de l'ordre de 40 % [81].

Leurs signes fonctionnels sont les suivants : fièvre, tachycardie, fatigue, dyspnée, palpitations, douleurs thoraciques. L'ECG montre souvent une inversion de l'onde T, les prélèvements biologiques une élévation de la troponine sérique [142].

En 2001, Coulter et al. [44] proposent une classification des antipsychotiques au regard de ce risque à partir de la base de données de l'OMS. Ainsi la clozapine est la molécule la plus souvent impliquée. La chlorpromazine, la fluphénazine et la rispéridone (cardiomyopathies seulement) semblent aussi impliquées dans la survenue de ces effets indésirables. L'olanzapine et la quétiapine semblent quant à elles moins souvent à l'origine de ces effets cardiaques.

À noter tout de même que des myocardites ont aussi été expérimentalement observées chez l'animal avec l'amisulpride, l'halopéridol, l'olanzapine, la rispéridone et la lévomépromazine (Belhani et al. 2006) [16].

## **II.1.7.11 Allongement du QTc et Torsades de pointes**

### **II.1.7.11.1 Généralités**

De nombreux médicaments en général, et les antipsychotiques en particulier, sont susceptibles d'allonger l'intervalle QT, on parle alors de **syndrome du QT long (SQTL) acquis ou médicamenteux**.

Celui-ci doit être différencié du SQTL congénital, composé du SQTL de Romano-Ward, le plus fréquent, à transmission autosomique dominante, et celui de Jervell-Nielson, plus rare, à transmission autosomique récessive qui est associé à une surdité.

Cette anomalie de la repolarisation expose au risque d'apparition de **torsades de pointes (TdP)**, tachyarythmie ventriculaire polymorphe, potentiellement fatale car pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire. Cliniquement elles se manifestent par des **palpitations, des vertiges, une syncope ou des convulsions**.

Ce **risque de TdP augmente graduellement à mesure que le QTc s'élève**. Selon des auteurs cités dans les recommandations de Drew et al. (2010) [56], **chaque augmentation de 10 ms du QT contribuerait à augmenter le risque de TdP de 5%   7%** .

Au regard de l'allongement du QT induit par de nombreux antipsychotiques, l'hypothèse de leur implication dans **les morts subites** a été rapidement suspectée (Gury et al., 2002) [78]. Comme nous l'avons déjà évoqué, la cause de mort subite la plus fréquente chez le schizophrène est d'ordre cardiovasculaire et est particulièrement **liée à ces tachyarythmies ventriculaires iatrogènes** [185] [188] [80].

L'étude cas contrôles de Jolly et al. (2009) est particulièrement intéressante. Elle a étudié 1010 patients décédés brutalement (3030 contrôles) dont l'autopsie n'avait pas identifié de cause claire de décès [98]. Elle a mis en évidence que **les AP typiques et atypiques étaient tous deux les traitements non cardiaques allongeant le QT les plus associés au risque de mort subite** (OR respectivement **3,94 et 4,36** / Intervalle de confiance 95%). Ceux-ci étaient **suisvis par les ISRS (OR : 2,21) puis par les antidépresseurs tricycliques (OR : 1,44)**. Dans cette étude, il n'y a pas été mis en évidence de risque significatif avec d'autres traitements, psychiatriques ou non-cardiaques, connus pour augmenter le QT.

  noter aussi que ces résultats ne sont **pas corroborés par ceux de la classification Arizona CERT** (Center for Education and Research on Therapeutics) pour les traitements non cardiaques, référence dans la pharmacovigilance de l'apparition de TdP iatrogènes.

Devant la gravité de cet effet secondaire, l'AFSSAPS a établi dès 2000 une liste de 12 neuroleptiques susceptibles d'allonger l'intervalle QT (la chlorpromazine, la cyamémazine, la lévomépromazine, la thioridazine, la trifluopérazine, l'amisulpride, le sulpiride, le sultopride, le tiapride, le dropéridol, l'halopéridol et le pimozide) et contre-indiqué leurs associations. Un an plus tard cependant, considérant que « certaines situations cliniques exceptionnelles nécessitaient l'utilisation de deux neuroleptiques...et que la modification du traitement pouvait représenter un danger chez certains patients chez qui l'obtention d'un équilibre

thérapeutique avait été long et délicat » l'association est devenue « déconseillée » exception faite du sultopride pour laquelle elle reste contre-indiquée [4].

Les niveaux de contrainte d'association entre médicaments donnant des torsades de pointes définis par l'AFSSAPS sont repris en [Annexe 6].

#### II.1.7.11.2 Définitions de l'allongement du QTc

La durée habituelle du QTc se situe aux alentours de 400 ms, cependant les valeurs normales ne sont pas formellement établies au regard des très **nombreuses différences de seuils retrouvées dans la littérature...**[76] [1] [56] [195].

Par ailleurs, **les variations intra-individuelles peuvent être très importantes** et cela dans une même journée (de 76 à 102ms) [195].

En 2010 l'American College of Cardiology Foundation (ACCF) et l'American Heart Association (AHA) ont établi des recommandations de suivi d'apparition de TdP en milieu hospitalier (Drew et al.) [56]. Il n'y a pas seuil clairement défini à partir duquel des TdP sont certaines d'apparaître, en revanche, les études s'étant intéressées au SQTl ont retrouvé que lorsque le QTc était  $\geq 500$  ms, il était associé à un risque 2 à 3 fois plus élevé de développer des TdP. L'article rappelle que des résultats similaires ont été retrouvés en cas d'allongements induits par des médicaments (bien que sur de plus petites séries de patients).

Les auteurs s'accordent donc pour dire que **le risque devient particulièrement important lorsque le QTc est  $\geq 500$ ms** (Trojak et al., 2006) [186] , [56] (Haddad et Anderson, 2002) [79]. Selon Vieweg et al. (2002) 80%, des patients présentant des TdP auraient un QTc > 500 ms [190].

Une **augmentation de plus de 60 ms sous traitement** est un facteur de risque important d'apparition de TdP selon ces mêmes auteurs ainsi qu'Haddad et al. (2002) [79].

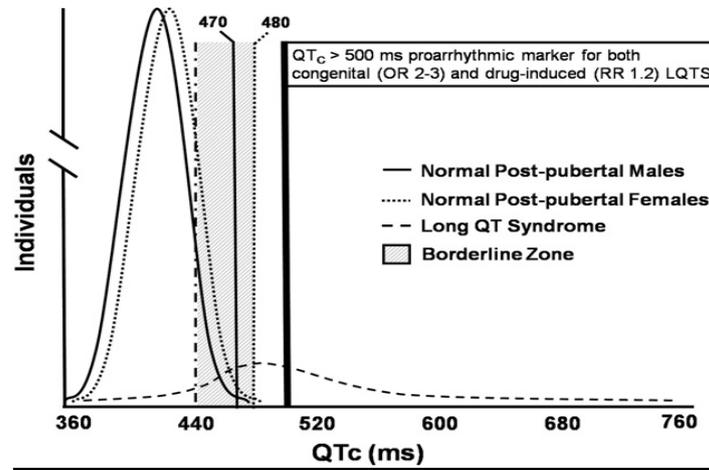
**L'âge féminin** est aussi un facteur de risque, certains auteurs préconisent même d'abaisser ce seuil chez les femmes qui présentent pourtant une moyenne de distribution de durée légèrement supérieure [42] [79].

En 2006 Abdelmawla et Mitchell [1] proposaient comme valeur limite supérieure le seuil de 450ms pour les hommes et 460 pour les femmes. La même année Goldenberg et al. [76] celles de 450ms pour les hommes et 470ms pour les femmes.

Plus récemment en 2010, d'autres valeurs ont été proposées, dictées par le groupe d'expert de l'AHA et de l'ACCF. Il a considéré que les **valeurs anormales devaient être définies comme celles au-delà du 99<sup>ème</sup> percentile** [56].

On peut voir les courbes de distribution de durée QTc selon le sexe et la présence d'un SQTl congénital dans la figure ci-après :

**Figure 4 : Distribution des courbes du QTc chez les patients normaux et dans une cohorte de patients ayant un SOTL congénital (d'après Drew et al. 2010) [56]**



Au sujet des limites normales de la durée du QTc, on retiendra donc les valeurs du tableau ci-dessous :

**Tableau 10 : Valeurs limites du QTc selon l'AHA et l'ACCF**

(American Heart Association et American College of Cardiology Foundation 2010) [56]

Valeurs du QTc (msec)	Hommes	Femmes
Normal	< 470	< 480
Anormal	470-500	480-500
Hautement anormal	> 500	> 500

(Sont ici considérées comme anormales les valeurs au-delà du 99<sup>ème</sup> percentile)

### II.1.7.11.3 Mesure de l'intervalle QT et calcul du QTc

Pour mesurer le QT (QTm) on utilise la méthode de Lepschkin et Suravicz qui consiste à tracer la tangente à la portion descendante de l'onde T dans la dérivation DII ou V2 et à mesurer la distance au début de l'onde Q.

La durée étant influencée par la fréquence des cycles cardiaques, il faut alors la corriger en fonction. La méthode la plus fréquente consiste à utiliser **la formule de Bazett** pour obtenir le QTc :

$$QTc = \frac{QTm}{\sqrt{RR}} \quad \text{et} \quad RR = 60 / \text{Fréquence cardiaque}$$

Cette dernière est cependant imprécise en cas de bradycardie ou de tachycardie, on doit alors utiliser **la formule de Fredericia** :

$$QTc = \frac{QTm}{\sqrt[3]{RR}} \quad \text{et} \quad RR = 60 / \text{Fréquence cardiaque}$$

Cette mesure se doit d'être réalisée **manuellement** car le calcul automatique des appareils est imprécis et qu'il peut parfois être difficile de trouver la fin de l'onde T (lorsqu'elle est de faible amplitude ou en cas d'onde U).

#### II.1.7.11.4 Physiopathologie de l'élévation du QT par les AP

La prolongation du QTc résulte d'un **dérèglement de structure ou de fonction des canaux ioniques et des protéines** impliqués dans le processus de repolarisation des cardiomyocytes ventriculaires. Dans le cas des SQTl congénitaux, ce sont les mutations des gènes qui codent pour ces canaux ou ces protéines qui sont en cause.

Les thérapeutiques allongeant le QTc, et les AP en particulier, semblent **inhiber le canal potassique hERG-IKr lors de la phase de repolarisation** causant par là même une baisse du courant lors de la phase de repolarisation rapide qui prolonge **alors la durée du potentiel d'action ventriculaire** et donc l'intervalle QTc (Drew et al.) [56].

Comme le note Haffen (2007) [80], les observations in vitro ont montré que **tous les APSG agissaient sur les canaux potassiques cardiaques**, ceci avec un effet dose dépendant. Cependant ils ne se manifestent pas systématiquement par un risque majoré d'allongement du QT, de TdP ou de mort subite.

Ceci peut être rapporté aux faibles concentrations intracellulaires des antipsychotiques dont **la pénétration cellulaire est fonction de la liposolubilité de la molécule**. Il se pose aussi la question d'une éventuelle action de ces traitements sur les canaux sodiques et calciques ainsi que la participation des systèmes  $\alpha 1$  et  $\beta 1$  adrénergiques [80].

Il semble par ailleurs de plus en plus évident qu'il existe une **susceptibilité génétique** à l'apparition d'un SQTl acquis et qu'il faille alors penser, soit à un polymorphisme génétique commun avec les syndromes congénitaux, soit à une mutation rare.

En effet, comme énoncé dans l'article de Drew et al. [56] depuis la découverte des mutations des gènes codant pour les canaux ioniques dans les SQTl congénitaux, près de 1000 mutations rares, codant pour 12 gènes distincts prédisposant aux SQTl, ont déjà été trouvées.

### II.1.7.11.5 Facteurs prédisposant aux TdP sous traitement AP

De nombreux facteurs sont associés à un risque de développer des TdP. Il n'existe pour le moment pas de véritable index quantitatif permettant de prédire ce risque de manière précise. Il semblerait que le risque le plus élevé corresponde à **une association de facteurs de risques chez un même individu**.

Pris indépendamment certains facteurs paraissent plus prédisposant que d'autre, comme **le sexe féminin** (associé à un risque environ deux fois plus élevé de développer des TdP), l'âge de **plus de 65 ans**, la **polythérapie**, la **bradycardie** ou l'existence de **pathologies cardiaques sous-jacentes** par exemple.

Les différents facteurs connus ont été regroupés dans le tableau ci-dessous :

#### Tableau 11 : Principaux facteurs de risque de TdP sous traitement antipsychotique

*D'après Drew et al. (2010) [56], Trojak et al. (2006) [186] et Haffen (2008) [80]*

- **Sexe féminin**
- **Age supérieur à 65 ans**
- **Histoire familiale de mort subite ou de pathologie cardiovasculaire**
- **Syndrome du QT long congénital** (et son polymorphisme génétique)
- **QTc > 500ms**
- **Traitement allongeant le QTc :**
  - Utilisation de plus d'une molécule allongeant le QT
  - Utilisation par voie IV rapide
  - Utilisation à doses élevées
- **Traitement diurétique associé**
- **Pathologies cardiaques :**
  - Infarctus du myocarde / coronaropathies
  - Insuffisance cardiaque congestive
  - Insuffisance ventriculaire gauche
  - Myocardites
  - Prolapsus mitral
- **Troubles hydroélectriques :**
  - Hypokaliémie
  - Hypomagnésémie
  - Hypocalcémie
- **Troubles du rythme :**
  - Blocs sino-auriculaires et atrio-ventriculaires des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degrés
  - Arythmies ventriculaires
  - Bradycardie sinusale
- **Maladies systémiques :**
  - Insuffisance rénale chronique
  - Insuffisance hépatique
  - Hypothyroïdie
  - Diabète
- **Pathologies neurologiques :**
  - Accidents vasculaires cérébraux
  - Hémorragies intracrâniennes
- **Facteurs psychiatriques :**
  - Usage de substances toxiques
  - Agitation / contraintes physiques / stress

### II.1.7.11.6 Allongement du QT selon les antipsychotiques

Ces morts subites d'origine cardiaque résultent donc fréquemment d'arythmies, conséquences de l'utilisation de traitements psychotropes et ceci à **posologies élevées mais aussi aux doses thérapeutiques en cas de présence de facteurs de risque** détaillés précédemment. C'est aussi tout particulièrement **l'association de thérapeutiques allongeant le QTc qui est l'origine d'apparition de TdP et de mort subites** (Timour et al., 2012) [185] (Drew et al., 2010) [56].

L'apparition de ces TdP semble survenir plus fréquemment **en début de traitement** et aussi lors de l'utilisation par **voie intraveineuse** (en particulier pour l'halopéridol) (Gury et al., 2002) [78].

La plupart des AP sont susceptibles d'allonger le QT, mais certains sont plus particulièrement incriminés, c'est le cas par exemple de la thioridazine qui a ainsi été retirée du marché mondial en 2005. À noter aussi le risque **particulièrement élevé d'association avec la méthadone**, traitement bien connu pour allonger le QT.

Le centre Arizona CERT (Center for Education and Research on Therapeutics) recense les principales molécules allongeant le QTc et les classe en fonction du risque d'apparition de TdP selon trois groupes :

- **Groupe 1** : Risque avéré de TdP
- **Groupe 2** : Risque possible de TdP
- **Groupe 3** : Risque conditionnel de TdP (doses excessives, interactions médicamenteuses, SQTL congénital...)

**Tableau 12 : Antipsychotiques et risque de TdP selon l'Arizona CERT**

(Modifié à partir du site <http://www.qtdrugs.org/> le 19/07/2012)

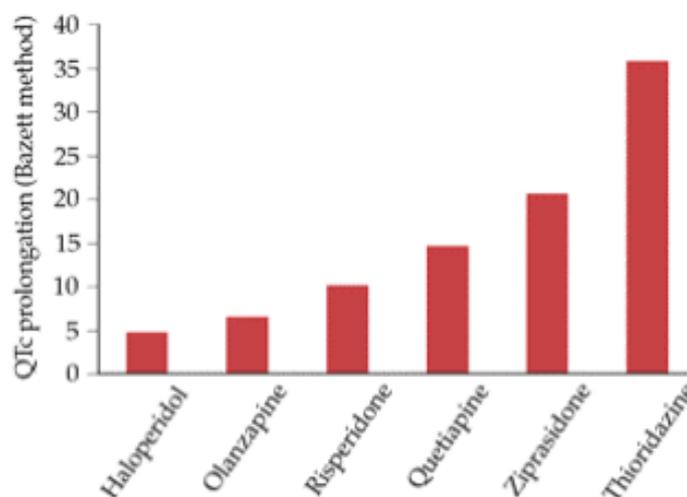
<b>Groupe Arizona CERT</b>	<b>Molécules</b>
<b>Groupe 1</b>	Halopéridol (IV ou surdosage) / Chlorpromazine / Mesoridazine / Pimozide / Thioridazine
<b>Groupe 2</b>	Clozapine / Palipéridone / Ilopéridone / Quétiapine / Rispéridone / Sertindole / Ziprasidone
<b>Groupe 3</b>	/

Cependant, cette classification ne corrobore pas les résultats de l'étude de Jolly et al. (2009) [98]. Les antipsychotiques typiques et atypiques étaient dans cette étude les traitements non cardiaques les plus associés au risque de mort subite. Il n'y avait pas été retrouvé de différence de risque entre les molécules considérées comme à risque avéré, possible ou conditionnel par la classification CERT, toutes autant associées au risque de morts subites.

Par ailleurs, la PDAC (Psychopharmacological Drug Advisory Committee) a réalisé en 2000 une étude prospective randomisée sur 183 patients recevant différents antipsychotiques per os à doses maximales (halopéridol: 15mg, olanzapine : 20mg, rispéridone : 16 mg, quétiapine : 750mg, ziprasidone : 160mg, thioridazine : 300mg) dont les résultats sont repris dans le tableau ci-dessous :

**Figure 5 : Allongement du QTc en ms sous antipsychotiques à doses maximales journalières**

(Données de la FDA 2000, d'après Abdelmawla et Mitchell, 2006) [1]



Ces résultats diffèrent donc eux aussi d'avec ceux de la classification Arizona CERT, particulièrement en ce qui concerne la quétiapine et la ziprasidone. A noter que l'halopéridol est lui associé à un risque élevé en cas d'utilisation par voie intraveineuse.

Enfin, Wenzel-Seifert et al. [195] ont réalisé en 2011 une revue de la littérature très complète sur l'augmentation du QTc et les cas de TdP sous traitements psychotropes, et là encore les résultats diffèrent de ceux du CERT Arizona.

Ceux-ci sont repris dans le tableau ci-après :

**Tableau 13 : Effets des antipsychotiques sur la durée du QTc et la survenue de TdP**  
 (Modifié d'après Wenzel-Seifert et al., 2011) [195]

Molécule	Élévation du QTc	Cas répertoriés de TdP	Groupe Arizona CERT
Thioridazine	+++	+++	1
Halopéridol (IV)	+	+++	1
Pimozide	+++	+	1
Chlorpromazine	++	++	1
Ziprasidone	++	+++	2
Quétiapine	+++	++	2
Sertindole	+++	+	2
Rispéridone	++	+	2
Clozapine	++	+	2
Sulpiride	++	+	
Amisulpride	+	++	
Olanzapine	+	0	
Aripiprazole	0	0	

- Élévation du QTc :

- 0 Pas aux concentrations thérapeutiques
- + Léger (>5 et < 9 ms) ou en cas d'overdose ou d'intoxication
- ++ Modéré (≥9 et <16 ms)
- +++ Sévère (≥17 ms)

- Cas répertoriés de TdP :

- 0 Pas de cas répertoriés
- + Rares cas en association avec d'autres traitements à risque de TdP ou dans un contexte d'overdose ou d'intoxication
- ++ Rares cas en monothérapie et/ou aux concentrations thérapeutiques
- +++ Multiples cas ou études répertoriés

Au vu de ces précisions, il apparaît à l'heure actuelle plus **raisonnable d'associer la ziprasidone et la quétiapine à un risque élevé d'apparition de TdP lors de leurs utilisations conventionnelles en monothérapie** et donc de proposer le tableau suivant :

**Tableau 14 : Proposition de classification des AP selon le risque d’allongement du QTc et de TdP** (iv : intraveineux et po : per os)

<b>Risque d’allongement du QT et de TdP</b>	<b>PRINCIPAUX ANTIPSYCHOTIQUES</b>
<b>Risque élevé</b>	Halopéridol (iv ou surdosage) / Chlorpromazine / Mesoridazine / Pimozide / Thioridazine / Ziprasidone / Quétiapine
<b>Risque intermédiaire</b>	Clozapine / Palipéridone / Ilopéridone / Rispéridone / Sertindole
<b>Risque modéré</b>	Sulpiride / Amisulpride / Olanzapine / Aripiprazole / Halopéridol po

En pratique clinique, il est quasiment impossible d’éliminer totalement le risque d’apparition de TdP sous traitement AP. Toutefois, l’utilisation de ceux-ci et tout particulièrement leurs associations, entre eux ou à d’autres traitements allongeant aussi le QT, **doivent impérativement être surveillées par l’électrocardiogramme.**

Par ailleurs, l’utilisation de traitements allongeant le QT doit bien évidemment être **proscrite chez les patients présentant un SQTL congénital.**

Le prescripteur se doit de plus d’être particulièrement attentif aux **facteurs de risque** associés au développement de TdP et donc au **rapport risque/bénéfice** attendu.

Les détails de prise en charge du suivi de l’élévation du QTc sous traitement seront développés dans le prochain chapitre.

#### **II.1.7.11.7 Cas particuliers des personnes âgées**

Un **âge supérieur à 65 ans** est donc un facteur prédisposant aux torsades de pointes.

Les patients âgés sont par ailleurs **nettement plus susceptibles de présenter une grande partie des facteurs de risque de TdP** décrits précédemment. En particulier les troubles hydroélectriques, les maladies cardiovasculaires, les arythmies mais ils sont aussi nettement plus sujets aux polythérapies, Menon et al. (2009) [134].

Le métabolisme des médicaments étant par ailleurs diminué chez eux, ils sont aussi beaucoup **plus à risque de présenter un surdosage.**

En résulte donc la nécessité d’une **utilisation prudente** dans cette population.

Des recommandations spécifiques de suivi ont été proposées en 2009 par Menon et al. [134], elles seront précisées elles aussi dans la prochaine partie au chapitre II.2.5.

## **II.2 RECOMMANDATIONS DE SUIVI ET DE PRISE EN CHARGE**

### **II.2.1 Généralités sur les recommandations actuelles**

Devant l'importance des effets secondaires décrits précédemment et la très forte prédisposition aux facteurs de risques cardiovasculaires des patients traités, de nombreuses recommandations sont parues ces dernières années.

Développer de tels protocoles semble nécessaire, autant afin de sensibiliser et former les praticiens, que pour proposer les actions les plus pertinentes et harmoniser les pratiques. Leur contenu varie cependant sensiblement selon les auteurs et les pays.

Leurs effets sur la qualité globale du suivi semblent positifs comme en témoignent plusieurs études et une méta-analyse développés plus loin (Moeller et al., 2011) [143] (De Hert et al., 2011) [52]. Pour autant, avoir développé de tels outils ne semble pas suffisant pour changer les habitudes de pratique des praticiens comme le soulignent Haupt et al. (2009) [91].

Le recours aux traitements à visée cardiologique ou métabolique, lorsqu'il est nécessaire, est en effet nettement inférieur chez les patients souffrant de MMS que dans la population générale (Kreyenbuhl et al., 2008) [111], (Mackin et al., 2012) [127].

Le psychiatre n'étant pas le médecin le plus habitué à prendre en charge les problèmes d'ordre somatique, il n'en est pas moins l'acteur au plus prêt des patients suivis en psychiatrie. Son rôle dans la prise en charge des problèmes physiques, qui plus est dans ceux résultants de l'instauration de traitements dont il est à l'origine, est donc primordial.

Sans forcément devoir prendre en charge l'ensemble des problèmes somatiques et psychiques de leurs patients, comme le préconisent pourtant certaines conférences de consensus (Essok et al., 2004 [61], Fleishkacker et al., 2008 [66]), il pourrait avoir un rôle central en dépistant, alertant et orientant vers les médecins spécialistes lorsque cela est nécessaire (généralistes, endocrinologues, cardiologues...).

L'absence de recommandations précises quant à l'organisation actuelle de ce suivi participe certainement au flou entourant le problème complexe de la prise en charge globale de ces patients.

### **II.2.2 Recommandations françaises**

#### **II.2.2.1 Recommandations de l'AFSSAPS**

En mars 2010 l'AFSSAPS a publié une mise au point intitulée « Suivi cardiométabolique des patients traités par antipsychotiques » (elles ne concernent pas la prise en charge des troubles du rythme et des cardiomyopathies) [3].

Elles préconisent la réalisation d'un **bilan pré-thérapeutique**, avec recherche des antécédents personnels et familiaux, des comorbidités, la pratique d'un examen clinique (pesée, IMC, périmètre ombilical, TA) et la pratique d'un bilan biologique (glycémie à jeun, bilan lipidique). Elles rappellent aussi la **nécessité d'informer les patients** et leur entourage sur la possibilité d'apparition de troubles métaboliques sous traitement et de **rappeler les règles hygiéno-diététiques essentielles**.

Ensuite, pendant le traitement, doit être suivi : le poids, le périmètre ombilical, la glycémie et le bilan lipidique à jeun ainsi que la TA. Les fréquences de réalisation des paramètres de ce suivi sont reprises dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 15 : Recommandations de l'AFSSAPS (mars 2010)**

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

T0 : avant le traitement (ttt) / M1 : 1 mois après le début du ttt / M3 : 3 mois après le début du ttt

Ces éléments doivent être vérifiés plus fréquemment en cas d'apparition d'anomalies. Une prise de poids de plus de 7%, surtout si elle est rapide doit « alerter le prescripteur ». Enfin, la mise en place et l'adaptation d'un traitement « exigent une collaboration étroite entre le psychiatre et le médecin traitant ».

Malgré leur bien fondé, ces recommandations restent vagues, ne donnent pas de conduite à tenir précise en cas d'anomalies, ne stipulent pas la nécessité d'une surveillance ECG et ne proposent pas d'organisation précise de suivi.

#### **II.2.2.2 Autres recommandations françaises (Saravane D. 2009)**

Le Dr Saravane avait déjà proposé d'autres recommandations en 2009, plus complètes, elles intègrent la nécessité d'un suivi de l'ECG et préconisent une surveillance plus étroite du poids et de l'IMC [168].

Elles précisent que la mise en place d'un traitement est sous la responsabilité du prescripteur, qui doit être à l'origine des examens, aussi bien en bilan initial que lors du suivi.

**Tableau 16 : Recommandations de suivi <sup>a</sup> selon Saravane (2009) [168]**

	To	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Trimestrielle	Annuelle
<b>Histoire Personnelle/familiale</b>	X					X
<b>Poids et IMC</b>	X	X	X	X	X	
<b>Périmètre abdominal</b>	X	X				X
<b>Glycémie à jeun</b>	X			X		X
<b>Bilan lipidique</b>	X			X		X
<b>ECG <sup>b</sup></b>	X	X				X
<b>Pression artérielle</b>	X			X		X

<sup>a</sup> La fréquence des intervalles peut être plus rapprochée en fonction des données cliniques.

<sup>b</sup> Un ECG de base est fortement recommandé et son contrôle dépend des facteurs primaires de risque cardiovasculaire.

Ainsi, en cas de :

- 1,0 g/l ≤ Glycémie à jeun < 1,26 g/l :
  - Contrôle par un second dosage
  - Réévaluer les facteurs de risque cardiovasculaire
  - Règles hygiéno-diététiques (RHD) adaptées
  - Envisager l'emploi de metformine
  - Solliciter l'avis d'un diabétologue / endocrinologue
- Glycémie à jeun ≥ 1,26 g/l :
  - Réévaluer les facteurs de risque cardiovasculaire
  - Règles hygiéno-diététiques (RHD) adaptées
  - Recours à un avis spécialisé pour la stratégie médicamenteuse
  - Recherche de cétonurie si Gly ≥ 2,5g/l
- Dyslipidémies :
  - Si valeurs limites de LDL (<1,60 g/l) ou de TG, RHD dans un premier temps
  - Si valeurs hautes de LDL ou de TG : RHD et avis spécialisé pour mise en place d'un traitement

- Hypertension artérielle :
  - La décision de traitement dépendra de la présence ou non d'autres FDR CV
  - Règles hygiéno-diététiques (RHD) adaptées
  - Avis d'un spécialiste pour mettre en place un traitement
  
- Prise de poids excessive :
  - RHD avec mesures diététiques et pratique d'un exercice physique
  - Avis spécialisé si pas d'amélioration avec ces mesures
  - **Si prise de poids  $\geq 7\%$  du poids initial envisager une substitution du traitement antipsychotique en tenant compte du contexte psychiatrique**
  
- D'anomalies ECG :
  - **Si QTc  $\geq 500$ ms, contre-indication, arrêt du traitement antipsychotique**
  - Avis auprès d'un cardiologue

### **II.2.3 Recommandations européennes (De Hert et al., 2009)**

En 2009 sont parues les recommandations intitulées : « Maladie cardiovasculaire et diabète chez les patients souffrant d'une MMS » [50]. Soutenues par l'association européenne de psychiatrie (EPA), association européenne d'étude du diabète (EASD) et la société européenne de cardiologie (ESC) on peut considérer qu'elles correspondent actuellement **aux recommandations européennes de référence**.

#### **II.2.3.1 Détermination du risque cardiovasculaire initial**

Les auteurs rappellent la nécessité de déterminer ce risque autant que possible avant la première prescription d'antipsychotique, afin que des modifications puissent être surveillées.

Ainsi l'anamnèse et les examens initiaux doivent porter sur :

- Les antécédents personnels et familiaux
- L'habitude tabagique
- Le poids, la taille et le tour de taille
- La TA, la fréquence cardiaque
- L'auscultation cardiaque et pulmonaire,
- La prise des pouls pédieux
- La glycémie à jeun
- Le bilan lipidique à jeun
- Un ECG

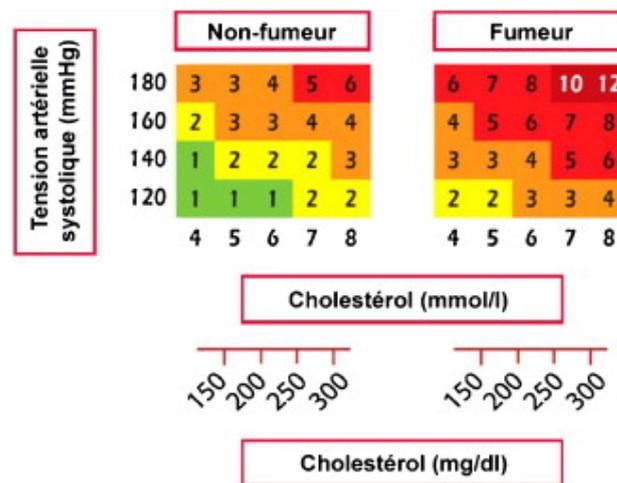
Les paramètres biologiques doivent être mesurés ensuite **après 6 et 12 semaines de traitements, puis annuellement.**

Par ailleurs, **au cours de la phase initiale du traitement, le poids devrait être mesuré si possible chaque semaine** afin d'identifier les patients prenant du poids le plus rapidement, qui sont les plus à risques de développer une obésité et des troubles métaboliques .

Les patients souffrant de MMS sont plus jeunes, fument plus et ont une TA plus élevée que la population générale. Il semblerait donc que le calcul du score de Framingham ou du SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) ne soit pas adapté à cette population. En conséquence il serait nécessaire de valider un autre score plus spécifique.

Dans l'attente, il est recommandé d'évaluer le risque relatif d'apparition d'une maladie cardiovasculaire fatale, en le calculant à l'aide du schéma ci-dessous:

***Figure 6 : Risques relatifs de développement d'une maladie cardiovasculaire fatale [50]***



### **II.2.3.2 Choix de l'antipsychotique**

Cette prise de décision est complexe et doit bien évidemment prendre en compte les aspects relatifs à l'efficacité attendue sur la maladie psychiatrique.

Les auteurs rappellent cependant que lors du choix du traitement, il convient de tenir compte des possibles effets cardiométaboliques des traitements, particulièrement chez les patients aux multiples facteurs de risque CV, les diabétiques ou ceux qui sont en surpoids.

Plus récemment le même auteur principal a précisé dans un autre article (de Hert et al., 2011) [52] que **les molécules à haut potentiel d'effets métaboliques ne devraient pas être utilisées en première intention chez les patients dont c'est le premier épisode de décompensation ou qui n'ont jamais été exposés à un traitement.** Cette attitude corrobore les recommandations américaines PORT de 2009.

### II.2.3.3 Prise en charge des facteurs de risque CV

#### ➤ Surcharge pondérale / Obésité

- Si  $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$  et/ou tour de taille  $\geq 88$  cm pour les femmes ou  $\geq 102$  cm pour les hommes, recommander aux patients de perdre du poids.
- Prise en charge rapide si le surpoids est présent dès l'évaluation initiale ou si la prise de poids est précoce sous traitement.
- Envisager l'orientation vers un nutritionniste.
- Conseiller une modification du style de vie
- Alimentation équilibrée
- Activité physique quotidienne moyennement intense d'au moins 30 minutes.
- Si prise de poids  $\geq 7\%$  du poids initial, réévaluer le choix de l'AP (en particulier si la réponse thérapeutique est limitée)

(À noter que le même auteur a publié des recommandations plus récentes suggérant l'éventualité de modifier le traitement dès une prise de 5% du poids initial et de pratiquer une surveillance de la glycémie tous les 4 mois en cas de prise de poids de plus de 7%) [48].

Par ailleurs, les auteurs envisagent aussi la possibilité d'administration de metformine chez les obèses, particulièrement chez ceux qui ont une intolérance au glucose ou des antécédents familiaux de dysfonctionnement métabolique. Ceci ne pourrait bien sûr être confirmé que par la réalisation d'études à long terme et de grandes envergures.

#### ➤ Diabète (glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l)

- Confirmer par un second dosage.
- Nécessité d'une prise en charge identique à la population générale.
- Consultation spécialisée pour décision du traitement.
- Contrôle métabolique pour avoir  $HbA1c < 7\%$ .
- Mesures hygiéno-diététiques.
- Coopération entre le milieu psychiatrique et les centres de diabétologie.
- Suivi régulier par un médecin et/ou un infirmier diabétologue.
- Suivi tous les trois mois de la glycémie à jeun et de l' $HbA1c$ .
- Suivi tous les ans de la créatininémie, de l'albuminurie, du fond d'œil, de l'examen podologique.
- Si décision d'insulinothérapie, instauration et surveillance par des professionnels expérimentés (idéalement un éducateur infirmier spécialisé).
- Si possible éducation des patients et/ou de leurs proches à la surveillance glycémique, à l'adaptation des doses et à la prévention de l'hypoglycémie.
- Impliquer l'entourage immédiat (famille, soignants en milieu psychiatrique) sur la reconnaissance, les conséquences et les gestes salvateurs en cas d'hypoglycémie.

#### ➤ Élévation de la glycémie à jeun ( $1,0 \text{ g/l} \leq \text{Gly à jeun} < 1,26 \text{ g/l}$ )

- Risque accru de la maladie CV et d'évolution vers un diabète.
- Confirmer par un second dosage.

- Si positif : contrôle tous les trois mois de la glycémie et du profil de risque CV pour apprécier la cinétique (selon un article plus récent du même auteur) [52].
- Mesures hygiéno-diététiques (alimentation équilibrée / activité physique régulière).
- Envisager la possibilité d'utilisation de la metformine chez les patients à haut risque de développer un diabète (présentant un trouble de la glycémie à jeun et un trouble de la tolérance au glucose lors d'une HGPO, obèses IMC  $\geq 35\text{kg/m}^2$ , et/ou âgés de moins de 60 ans et ayant au moins un autre facteur de risque de diabète de type 2).

#### ➤ Lipides sanguins à jeun

- Ils doivent être prise en compte dans un contexte d'évaluation du risque CV global (selon la **Figure 6**).
- Valeurs cibles  $< 1,90\text{ g/l}$  pour le Cholestérol total (CT) et  $< 1,15\text{ g/l}$  pour le LDL chez les non-diabétiques.
- Valeurs cibles  $< 1,75\text{ g/l}$  pour le CT et  $< 1,00\text{ g/l}$  pour le LDL chez les diabétiques.
- Mesures diététiques avec consommation de viande maigre, de poisson, de produits laitiers maigres, utilisation de graisses végétales ou marines.
- Si taux très élevés ou mesures inefficaces : utilisation de statines
- Sensibiliser les psychiatres à la surveillance du bilan hépatique et du dosage des CPK sous ces traitements.

#### ➤ Tension artérielle

- Valeurs cibles pour l'hypertension  $< 140/90\text{ mm Hg}$  en l'absence de diabète et  $< 130/80\text{ mm Hg}$  en présence de diabète.
- Confirmation par au moins deux mesure indépendantes.
- Mesures hygiéno-diététiques (cessation tabagique, réduction de la consommation de sel, perte de poids, alimentation équilibrée, activité physique régulière)
- Si mesures insuffisantes envisager un traitement antihypertenseur adapté aux besoins spécifiques du patient.
- Mesure dans différentes positions (debout, assis et couché) en cas de traitement favorisant les hypotensions.

#### ➤ Sevrage tabagique

- Les patients doivent être encouragés à arrêter leur consommation de tabac.
- Ceux qui le désirent doivent être orientés vers une unité de tabacologie pour une prise en charge comportementale, une substitution nicotinique, voire un traitement.
- Encourager le personnel et les patients à ne pas fumer dans les services est un premier pas vers la cessation tabagique.

Plus récemment le même auteur rappelle la vigilance à adopter lors d'un sevrage tabagique chez les patients traités **par olanzapine** et surtout **clozapine**. **Leurs concentrations augmentent en effet significativement lors du sevrage**. Pour la clozapine, un suivi mensuel du dosage sanguin d'au moins 6 mois est donc nécessaire après un sevrage total [49].

Il peut aussi augmenter le risque de diabète à court terme, il convient donc d'être vigilant aussi à cet aspect.

Malgré ces situations rares, de nombreuses études ont montré la possibilité et l'immense bénéfice d'un sevrage tabagique chez ces patients et ceci, sans conséquence sur l'état mental des patients stabilisés.

#### **II.2.3.4 Compléments / modifications récentes**

Plus récemment le même auteur a proposé d'autres recommandations de **suivi pour les patients souffrant de MMS**,: « Physical illness in patients with severe mental disorders. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines... » (De Hert et al., 2011) [49].

Les paramètres décrits ci-dessus ont alors été complétés par la proposition de réaliser un **dosage initial de la prolactine**, à 3 mois puis annuellement. En cas de difficulté ou de coût excessif de ce dernier, de ne le réaliser qu'en cas de troubles sexuels. **Un examen bucco dentaire** initial puis annuel, particulièrement important, est aussi recommandé. A aussi été proposé de **modifier le seuil de prise de poids** devant faire s'interroger sur la poursuite du traitement antipsychotique. Il a ainsi été abaissé de 7 à 5% du poids initial (au regard des effets bénéfiques attendus sur baisse de la tension artérielle, du risque d'apparition d'un diabète et de la nécessité à recourir à des thérapeutiques supplémentaires).

Par ailleurs, la nécessité d'un suivi du bilan lipidique à 3 mois a été abandonnée. Enfin, il a été préconisé un **suivi plus strict en cas d'élévation de la glycémie à jeun** (tous les trois mois) et un seuil plus bas de définition de l'hypertension artérielle ( $\geq 130$  mm Hg pour la systolique et  $\geq 85$  mm Hg pour la diastolique).

#### **II.2.4 Suivi du QTc et du risque de torsades de pointes**

En pratique clinique, il est quasiment impossible d'éliminer totalement le risque d'apparition de TdP sous traitement antipsychotique. Toutefois, leurs utilisations et tout particulièrement leurs associations, imposent une surveillance de l'ECG.

Le prescripteur doit être particulièrement attentif aux **facteurs de risque** associés au développement de TdP [*voir Tableau 12*] et donc au **rapport risque/bénéfice** attendu.

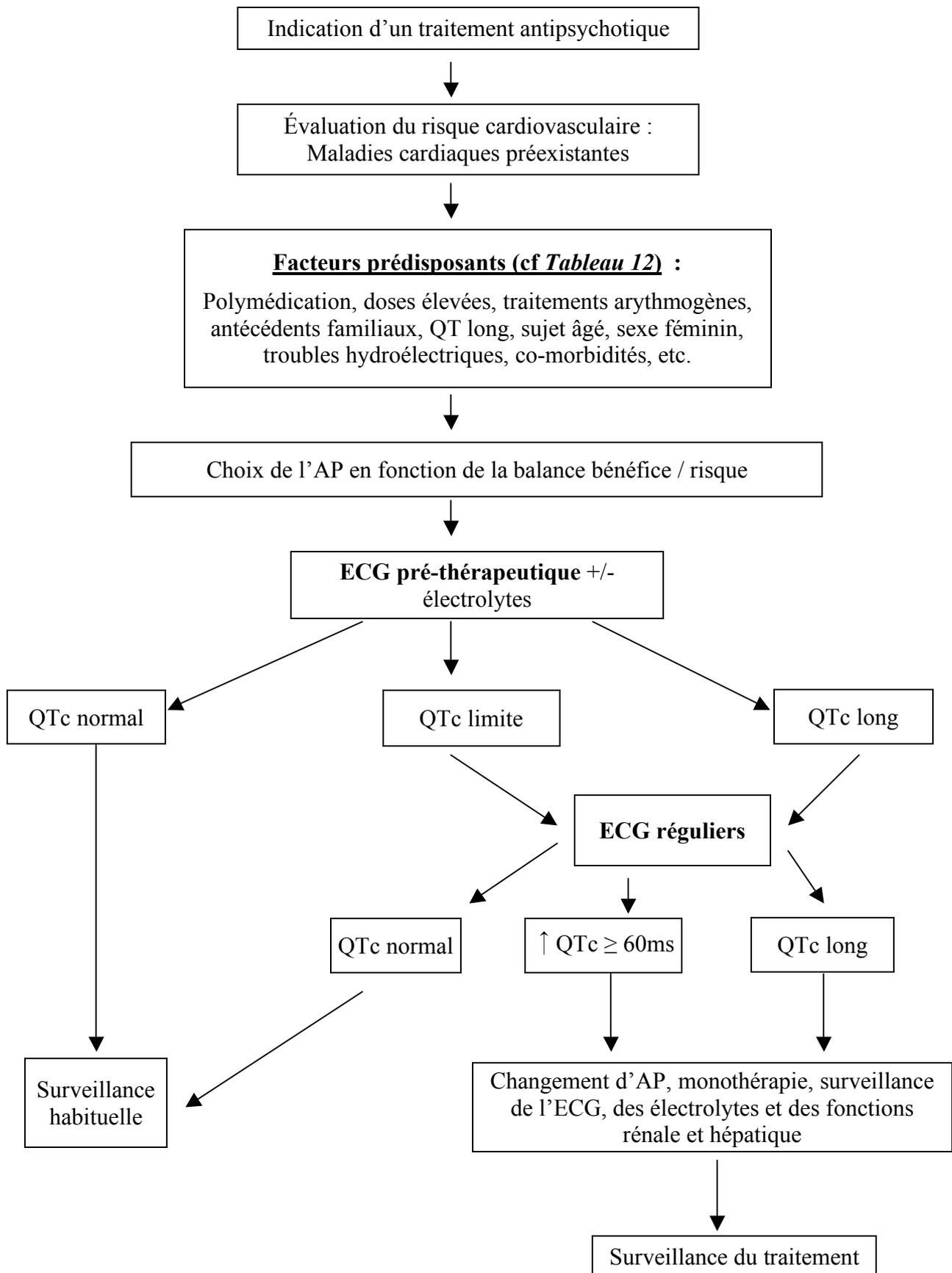
L'utilisation de traitements allongeant le QT est bien **sûr contre-indiquée chez les patients présentant un SLQT congénital**.

**Ces derniers doivent aussi être arrêtés et changés :**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- En cas d'élévation de plus de 60 ms sous traitement.</li><li>- Si le QTc est supérieur ou égal à 500ms</li></ul> |
|--|

En 2006, Abdelmawla et Mitchell ont ainsi proposé des recommandations [1], traduites et adaptées en français par Haffen dans un article de l'Encéphale de 2007 [80], elles sont reproduites dans la figure ci-après :

**Figure 7: Suivi de l'élévation du QT sous traitement(s) antipsychotique(s)**  
 (D'après Haffen 2007) [80]



Comme nous l'avons développé précédemment, on retiendra les valeurs définies récemment par le groupe d'expert de l'AHA et l'ACCF en 2010 [56], c'est-à-dire la limite supérieure de **470 ms pour les hommes** et **480 ms pour les femmes**. Les valeurs comprises entre celles-ci et 500 ms doivent donc être considérées comme allongées et anormales.

Toutefois, attendu que 80% des patients présentant des TdP ont un QTc de plus de 500 ms (Viewig, 2002) [190], en fonction du bénéfice obtenu au plan psychiatrique et de la présence ou non d'autres facteurs de risque, **on pourra être conduit à maintenir le traitement utilisé sous surveillance ECG.**

De Hert et al. (2011) rappellent eux aussi la nécessité de pratiquer un ECG avant une mise sous traitement et préconisent qu'il soit réalisé, **autant que possible, de manière systématique.** [49]. Il ne doit pas faire oublier la recherche de facteurs de risque associés, comme les antécédents familiaux de morts cardiaques prématurées (< 50 ans pour les hommes et < 55 ans pour les femmes) et les antécédents personnels d'arythmie, d'endocardite, de souffle cardiaque, d'HTA, de diabète, de tachycardie au repos et de malaises.

Les auteurs proposent que la répétition des ECG se fasse suivant l'avis du cardiologue.

Le recours à l'ECG n'est cependant pas toujours aisément possible en psychiatrie, pas plus d'ailleurs qu'en médecine générale. En cas d'impossibilité à y recourir il convient d'être d'autant plus vigilant lors de l'interrogatoire à rechercher des facteurs de risque d'allongement du QTc ou de TdP afin d'orienter rapidement le patient vers un cardiologue si nécessaire.

### **II.2.5 Cas particulier des personnes âgées**

Bien que l'utilisation des AP augmente significativement le risque d'AVC (Sacchetti et al., 2010) [164], il semblerait qu'ils aient globalement moins de conséquences métaboliques dans cette population (Martinez et al., 2010)[29].

Comme le proposent Mathys et al. (2009) [131], **les recommandations « agressives »** de suivi du poids et du bilan lipidique des patients plus jeunes **ne sont pas nécessaires**, particulièrement chez les patients souffrant de démences évoluées.

C'est essentiellement au regard du risque d'apparition de diabète, à moyen ou long terme, qu'il convient d'être attentif (Albert et al., 2009) [5]. On peut donc considérer que c'est le **suivi de la glycémie à jeun** qui soit le plus nécessaire dans cette population.

En revanche il convient de surveiller **le risque d'élévation du QTc** et d'apparition de TdP lors de l'utilisation des AP chez ces patients. Bien que rares, leurs conséquences potentiellement fatales nécessitent d'être prises en considération. Surtout en présence **d'antécédents cardiologiques, de facteurs de risques ou d'association de traitements allongeant le QT**, situations fréquentes dans cette population.

Il convient d'éviter l'utilisation de ces traitements autant que possible et de privilégier les molécules élevant le moins le QTc. Le **rapport bénéfice / risque doit être étudié individuellement** et tenir de compte de l'ensemble des facteurs pouvant l'influencer. Le

choix du traitement devra tenir compte également des **fonctions rénale et hépatique** pour éviter les surdosages.

Comme le préconisent Narang et al. (2010) [146], il faut aussi **débuter le traitement à de plus petites doses, puis titrer** progressivement pour trouver la dose la mieux tolérée.

Menon et al. ont ainsi proposé en 2009 [134] des niveaux de risque d'allongement du QT lors de l'utilisation des AP chez les personnes âgées et des recommandations relatives.

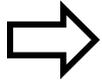
Elles sont reproduites dans le tableau ci-dessous :

**Figure 8 : Risques d'allongement du QT sous traitement AP chez les personnes âgées et recommandations pratiques**

(D'après Menon et al. 2009, traduit de l'Anglais) [134]

<u>Élévation du QT</u>	<u>DÉFINITIONS / RECOMMANDATIONS</u>
<p><b>Risque léger</b></p> <p></p>	<p>a) Pas de pathologies, de symptômes, ni d'histoire de maladies CV sévères</p> <p>b) ECG normal et QTc &lt;450ms avant traitement</p> <p>c) Absence d'autres pathologies prédisposant à une élévation du QTc</p> <p>d) Pas d'autre traitement (à visée cardiaque ou non) allongeant le QTc</p> <p>. ECG pré-thérapeutique et annuel suffisant</p> <p>. Préférer l'utilisation d'AP allongeant le moins le QTc</p> <p>. Utilisation possible de la ziprasidone en 3<sup>ème</sup> intention (surveillance ECG)</p>
<p><b>Risque modéré</b></p> <p></p>	<p>a) Fonction CV stable (pas de symptômes actuels mais histoire significative de pathologie CV)</p> <p>b) Anomalies à l'ECG d'événements CV anciens sans ou à faibles manifestations cliniques</p> <p>c) Présence d'une ou de plusieurs pathologies non cardiaques pouvant allonger le QTc</p> <p>d) Utilisation concomitante d'au moins un traitement non-cardiaque connu pour prolonger le QTc</p> <p>e) Antécédent d'AVC avec déficit neurologique</p> <p>f) a, b, c, d <b>ou</b> 450 ms &lt;QTc&lt; 470ms</p> <p>. Envisager d'autres psychotropes (antidépresseurs, stabilisateurs de l'humeur)</p> <p>. Consultation cardiologique recommandée</p> <p>. La ziprasidone et les AP à « low and mid potency » ne sont pas recommandés (chlorpromazine, thioridazine...)</p> <p>. Si instauration d'un AP, équilibre optimal des pathologies et reconsidération des traitements non cardiaques allongeant le QTc</p> <p>. Utilisation de doses plus faibles avec une lente titration</p> <p>. Plusieurs ECG peuvent être nécessaires pour ajuster le traitement en fonction des variations journalières</p>

## Risque élevé



- a) Présence de symptômes ou d'une pathologie cardiaque évolutive
  - b) Présence de multiples facteurs de risques d'élévation du QTc
  - c) Anomalies modérées à sévères à l'ECG
  - d) Personne âgée fragile
- . Si un ou plusieurs des facteurs sont présents, un traitement AP n'est pas recommandé
  - . Envisager des mesures non-pharmacologiques ou le recours à d'autres psychotropes
  - . L'halopéridol (per os) ou l'olanzapine seront préférées si un AP est indiqué

### II.2.6 Évaluations du suivi des recommandations

L'étude récente de Moeller et al. (2011) [143] a montré que les taux de suivi annuel de la glycémie à jeun et du bilan lipidique avaient nettement augmenté suite à la parution des recommandations de la conférence de consensus américaine de 2004. Ils sont passés de 23% à 75,3% pour la glycémie et de 10,1% à 52,5% pour le bilan lipidique (de 2002 à 2006).

Une méta-analyse parue en 2012 (Mitchell et al.) [141] montre cependant que **le suivi métabolique restait insuffisant** chez les patients traités par antipsychotiques et que **la plupart des patients ne recevait toujours pas d'une surveillance adéquate**. Les seuls paramètres où le taux de suivi dépasse les 50% (considérés comme « suboptimaux ») sont la tension artérielle (69,8%) et les triglycérides (59,9%). Le cholestérol était mesuré chez 41,5%, la glycémie chez 44,3% et le poids chez 47,9% des patients. À noter que ces résultats correspondent à la moyenne des études réalisées entre 2000 et 2011.

Toujours dans cette méta-analyse, **suite à la mise en place de recommandations, les taux semblent avoir sensiblement augmenté**. Ainsi les résultats combinés de 9 études montrent que 75,9% des patients bénéficiaient d'un suivi de leur poids, 75,2% de leur tension artérielle (TA), 56,1% de la glycémie et 37,2% du bilan lipidique.

Malgré des améliorations après la parution de recommandations, le suivi ne paraît donc globalement **adéquat que pour le poids et la pression artérielle, mais est toujours insuffisant pour la glycémie et le bilan lipidique**. Ces résultats sont à relativiser car ils correspondent à des études indirectes. Pour le moment seule une amélioration de la glycémie (+15,4%) a pu être mise formellement en évidence dans des études portant sur les mêmes échantillons. Cette étude a aussi permis de montrer que ces taux de suivi étaient, aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, **identiques pour les patients hospitalisés et ceux suivis en ambulatoire**.

## II.2.7 Comparaisons des recommandations

Une étude parue en 2011 (De Hert et al.) [50] s'est intéressée à évaluer et comparer 18 recommandations internationales relatives au suivi cardiométabolique des patients schizophrènes entre 2000 et 2010 (dont celles de Saravane et al [168] et celles de De Hert et al [52] décrites précédemment). Utilisant le score d'un référentiel nommé AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) elle a classé les recommandations en fonction de ce score validé.

**Ces dernières semblent toutes se baser sur les mêmes preuves, mais diffèrent par la fréquence et le contenu des éléments de suivi.**

Les auteurs concluent finalement que 4 recommandations sont actuellement à conseiller, dont les leurs... (De Hert et al 2009).

On peut donc considérer que celles-ci correspondent aux **recommandations européennes de référence, validées pour la période de 2000 à 2010.**

L'essentiel des éléments de suivi proposés par ces auteurs est repris dans ce tableau :

**Tableau 17 : Recommandations de suivi des patients schizophrènes**  
(ayant des paramètres initiaux normaux à l'initiation d'un traitement)  
(Traduit à partir de De Hert et al. 2011) [50]

	Au départ	6 semaines (Si instauration d'un traitement)	12 semaines (Si instauration d'un traitement)	Ensuite au moins annuellement
Histoire médicale	X			
Poids / tour de taille / IMC	X	X	X	X
Pression artérielle	X	X	X	X
Glycémie à jeun	X	X	X	X
Bilan lipidique	X	X	X	X
Règles hygiéno-diététique	X	X	X	X

IMC (Indice de masse corporelle) : durant les phases initiales de traitement, il est important de mesurer le poids chaque semaine pour identifier les patients qui prendront du poids rapidement.

Le suivi à 6 semaines n'est préconisé que par quelques recommandations européennes et les avantages de cette étape supplémentaire n'ont pas encore été démontrés.

À noter que les patients présentant d'emblée des facteurs de risque cardiovasculaire doivent être suivis plus fréquemment et qu'à l'initiation d'un nouveau traitement, les étapes à 6 et à 12 semaines doivent être répétées.

### II.2.8 Propositions de recommandations

Ces recommandations ne présentaient **cependant pas de suivi de l'ECG**, composante pourtant essentielle vis-à-vis du risque d'allongement du QTc, d'apparition de TdP et donc de morts subites induites par les antipsychotiques.

Dans des recommandations de 2011 [49], le même auteur a ainsi proposé de les compléter par la réalisation systématique d'un ECG avant une mise sous traitement et que la fréquence du suivi de ce dernier soit définie par le cardiologue. Par ailleurs, dans ce même article il avait été abandonné la nécessité d'un suivi du bilan lipidique à 6 semaines.

Les recommandations de Saravane et al. (2009) [168] décrites précédemment, proposaient la **réalisation d'un ECG initialement, puis à 4 semaines après le début du traitement** et ensuite tous les ans en l'absence d'anomalies. Ce rythme de suivi paraît tout à fait pertinent puisqu'il permet de détecter les patients ayant eu une élévation du QTc due au traitement et d'envisager une modification de ce dernier si nécessaire.

Par ailleurs, au regard de l'importance des variations intra-individuelles (Wenzel-Seifert et al., 2011) [195] et de la difficulté à prédire une telle élévation, il paraît préférable de contrôler celui-ci rapidement après l'introduction d'un traitement.

Bien entendu, le rythme de contrôle va aussi dépendre de la présence d'autres facteurs de risques cardiovasculaire et d'élévation du QTc (particulièrement le sexe féminin, un âge de plus de 65, une bradycardie, l'existence de pathologies cardiaques sous-jacentes ou des troubles hydroélectriques). Un contrôle de la kaliémie peut ainsi s'avérer nécessaire afin de limiter le risque d'apparition de TdP.

**On pourrait donc suggérer d'adjoindre à ces recommandations la pratique d'un ECG initial, puis à 4 semaines ainsi que tous les ans.**

Le tableau ci-après représente un protocole de suivi intégrant ces propositions :

**Tableau 18 : Proposition de protocole de suivi des patients traités par antipsychotiques**

(Ayant des paramètres initiaux normaux à l'initiation )

D'après De Hert et al. (2009, 2011a et 2011b) [49] [50] [52 ] et Saravane et al. (2009) [168]

	Au départ	4 semaines	6 semaines **	12 semaines	À un an puis au moins annuellement
<b>Histoire médicale</b>	X				
<b>Règles hygiéno-diététique</b>	X		X	X	X
<b>Poids / tour de taille / IMC *</b>	X		X	X	X
<b>Pression artérielle</b>	X		X	X	X
<b>Glycémie à jeun</b>	X		X	X	X
<b>Bilan lipidique</b>	X			X	X
<b>ECG ***</b>	X	X			X

\* IMC (Indice de masse corporelle) : durant le premier mois de traitement, il est important de mesurer le poids chaque semaine pour identifier les patients qui prendront du poids rapidement.

\*\* Le suivi à 6 semaines n'est encore préconisé que par quelques recommandations européennes et les avantages de cette étape supplémentaire n'ont pas encore été clairement démontrés.

\*\*\* La fréquence de contrôle ECG dépend des facteurs de risque cardiovasculaire et d'élévation du QTc.

À noter que les patients présentant d'emblée des facteurs de risque cardiovasculaire devraient être suivis plus fréquemment et qu'en cas d'instauration d'un nouveau traitement, les étapes à 6 et 12 semaines devraient être répétées.

Durant le premier mois de traitement, il est important de suivre le **poids chaque semaine** pour identifier les patients qui prendront du poids rapidement, les plus à risque de développer une obésité ou d'autres troubles métaboliques.

**Une prise de poids  $\geq 5\%$  et surtout  $\geq 7\%$** , d'autant plus qu'elle survient rapidement, devrait faire envisager une modification du traitement antipsychotique.

**Une élévation du QTc  $\geq 60\text{ms}$  ou un QTc  $\geq 480\text{ms}$  pour les femmes ou  $\geq 470\text{ms}$  pour les hommes**, doit faire suspendre puis modifier le traitement antipsychotique.

Le suivi du risque lié à l'élévation du QTc a été synthétisé dans la [Figure 7].

## II.3 LES RAISONS D'UNE PRISE EN CHARGE DÉFAILLANTE

Les difficultés à organiser un suivi efficace de la santé physique des patients souffrant de maladies mentales sévères ont des origines multiples et intriquées.

Elles associent des composantes liées aux **pathologies** et aux **comportements des patients**, aux habitudes **des professionnels** et aux difficultés d'organisation du **système de soin**.

Nous allons essayer de préciser ces différents facteurs limitants qui, bien évidemment, varient individuellement selon les patients et les professionnels concernés.

À noter que cette partie s'est inspirée de la revue de De Hert et al. (2011) [49] particulièrement bien documentée à ce sujet (« Physical illness in patients with severe mental disorders »).

Elle a aussi été complétée de données plus spécifiques au système français grâce, entre autres, au travail remarquable du Pr Hardy-Baylé [84] : « Recommandations de bonne pratique sur le thème de la coopération Psychiatres-Médecins généralistes : améliorer les échanges d'informations ».

### II.3.1 Facteurs associés au patient et à sa pathologie

#### - Des visites et un suivi médical moins fréquents :

Les patients souffrant de MMS consultent moins souvent leur médecin généraliste bien qu'ils souffrent plus volontiers de symptômes cardiovasculaires et respiratoires comme en témoigne l'étude anglaise de Filik et al. (2006) [65]. Le taux moyen de consultation était 50% plus faible chez les schizophrènes que dans la population générale.

En France, selon l'étude de Bohn et al. (2007) [22], sur 143 patients interrogés, seulement 33% des patients suivis en CMP avaient un médecin somaticien pouvant être considéré comme traitant.

Par ailleurs, plus la maladie psychiatrique est sévère moins le recours à ces consultations est courant (Cradock et al., 2002) [45].

#### - De mauvaises habitudes et une mauvaise hygiène de vie :

Comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, le **régime alimentaire** des patients souffrant de MMS est très **déséquilibré** et ils sont moins enclins à **exercer une activité physique**. Ils sont dès lors plus exposés à développer un surpoids, une obésité, un diabète, des

dyslipidémies ou de l'hypertension. On citera aussi **la forte prévalence du tabagisme** dans cette population ( $\geq 70\%$ ).

Par ailleurs, la **consommation de drogues** et les **pratiques sexuelles à risques** les exposent plus volontiers au risque de contracter le VIH, des autres MST ainsi qu'aux hépatites virales (Leucht et al., 2007) [119].

Enfin, la prévalence à vie de **l'abus ou de la dépendance à l'alcool** était de 33% dans l'étude de Filik et al., 2006) [65] et celle des substances illicites de 27,5%.

#### - **Les conséquences sociales de leur pathologie :**

Une étude menée en Ile de France a permis d'estimer que **plus d'un tiers des personnes sans abri souffrait de troubles mentaux graves**, mettant ainsi cruellement en évidence le lien entre précarité et maladie psychique (Laporte et al., 2009) [116].

Par ailleurs, selon l'École des hautes études en santé publique (2010) [60], les patients présentant un handicap psychique souffrent plus volontiers d'**isolement**. La proportion des patients vivant seuls est passée de 27 à 32% entre 1998 et 2003. Le statut matrimonial le plus fréquent est celui de **célibataire** (73% des hommes et 50% des femmes en 2003).

Par ailleurs, ils vivent souvent dans **la pauvreté** et **moins du quart de ces patients ont une activité professionnelle** principalement comme employés ou ouvriers. [60]

#### - **Les symptômes de la maladie :**

Les **déficiences cognitives et les difficultés de communication** ne permettent pas toujours une compréhension satisfaisante. Les patients ont tendance à se replier sur eux-mêmes, à ne pas évoquer leurs problèmes ou à ne pas rechercher les soins nécessaires à leurs pathologies.

Par ailleurs, les patients **agités ou agressifs** peuvent rendre leur prise en charge extrêmement difficile.

Les patients **mutiques** quant à eux ne permettent ni le dialogue, ni de retracer l'histoire de la maladie ou d'interpréter des symptômes.

Ils peuvent aussi présenter des **hallucinations somesthésiques** rendant difficile l'interprétation de plaintes physiques multiples qui peuvent être alors prises pour de la simulation ou de l'hypochondrie.

À l'inverse, **un délire peut aussi s'avérer être l'authentique manifestation d'une maladie organique**.

#### - **Le rapport au corps :**

Le rapport particulier que présentent les patients psychotiques avec leur corps (morcellement, dysmorphophobie...) peut les amener à être **réticent et suspicieux** à accepter un examen clinique.

Aussi, le leur imposer pourrait avoir des conséquences sur la **relation de confiance** future, ou déjà établie, avec leur médecin.

- **La défiance et la non-observance à l'égard des traitements :**

On connaît déjà la très forte prévalence de non-observance thérapeutique dans la population générale, celle-ci est encore plus importante en milieu psychiatrique.

La prise de poids, les troubles sexuels ou les symptômes extrapyramidaux sont parmi les plus importantes causes d'interruption prématurée du traitement.

Cette non-adhérence semblerait aussi déterminée en grande partie par des attitudes négatives influencées par les expériences passées ou supposées d'effets indésirables dus aux traitements (Lambert et al., 2004) [115].

La **fréquence des thèmes de persécution** dans les délires de ces patients rappelle aussi leur plus grande propension à la méfiance en règle générale.

### **II.3.2 Facteurs associés au psychiatre**

- **Tendance à se focaliser exclusivement sur la problématique psychiatrique :**

Bien que les études médicales bénéficient d'une formation commune pour les 1ers et seconds cycles, la psychiatrie apparaît souvent comme une discipline à part.

La séparation de celle-ci et de la neurologie en 1968 a permis de développer cette discipline ainsi qu'un système et des institutions plus adaptées à la pratique de la psychiatrie. Elle a peut-être dans le même temps conduit à trop différencier des aspects de la prise en charge nécessairement indissociables.

Le recours à l'examen clinique est peut-être devenu moins systématique par peur d'induire des mécanismes transférentiels ou une diminution de la confiance des patients.

**La connaissance insuffisante des enjeux** d'une prise en charge optimale de la santé physique des patients participe certainement à ce problème. Comme nous l'avons déjà évoqué, de nombreuses études font cas du mauvais suivi somatique de ces patients.

Heureusement, les habitudes et les comportements évoluent et les psychiatres semblent de plus en plus sensibilisés à cette dimension, comme en témoignent les avancées en milieu hospitalier avec le travail conjoint des médecins somaticiens.

- **Croyances erronées au regard des possibles modifications des habitudes des patients**

Les réticences à s'impliquer dans la prise en charge de la santé physique des patients viennent aussi du **sentiment de ne pas pouvoir faire changer les habitudes de leurs patients**. Face à cette problématique, le fatalisme ne doit pourtant pas s'imposer.

De nombreuses études ont montré la possibilité de modifier les comportements alimentaires, de pratiquer une activité physique ou d'un sevrage tabagique (Vreeland et al., 2003) [191] (Smith et al., 2007) [177] (Holt et al., 2010) [94]. Les patients sont d'ailleurs souvent adhérents aux programmes les incitant à ces mesures.

Par exemple, dans l'étude de Brunero et al. (2010) [26] auprès de 966 patients après un programme spécifique, des améliorations nettes ont été notées dans les niveaux d'activité physique, de tabagisme et de régime. De ce fait les patients ont amélioré le regard qu'il portait sur eux-mêmes, le sentiment d'une faible d'estime de soi étant passé de 45 à 15%.

Le sevrage tabagique quant à lui est trop souvent perçu comme impossible voire délétère, on **redoute en effet excessivement le risque de décompensation chez les patients équilibrés** (De Hert et al., 2011) [49].

#### - **Communication insuffisante à l'égard des généralistes :**

Les généralistes se plaignent depuis longtemps en France de ne pas être suffisamment, voire pas du tout, informés de la prise en charge de leurs patients en milieu psychiatrique [83]. Dans l'étude de Bohn et al. (2007) [22], le nom du médecin traitant n'a été retrouvé que pour 27% des patients suivis en CMP.

Il semble que cette problématique soit générale, elle existe dans nombres d'autres pays, mais **la France apparaît comme le pays européen où la collaboration est la plus inexistante** (Kovess et al., 2004 et 2007) [110] [109]. L'absence de courrier adressé au généraliste est même de l'ordre de 80% dans certaines études [84].

Plus localement, Lecante M. (2009) [117] a réalisé une enquête en Charente-Maritime. 76,3% des généralistes regrettaient de ne pas avoir été suffisamment informés de l'évolution de l'hospitalisation de leurs patients et 74,6% attribuaient les difficultés qu'ils rencontraient au manque de communication avec les psychiatres.

Parfois, un **souhait de confidentialité des patients** peut justifier en partie ce constat, mais il semblerait plutôt que ce soit **par manque de temps, d'effectif, de rémunération et d'habitudes** (Hardy-Baylé, 2011) [84]. Les facteurs semblant le plus favoriser ou limiter cette coopération sont les mêmes que pour les généralistes et seront développés plus loin.

#### - **Difficultés de disponibilité et d'accès :**

On connaît l'insatisfaction que disent ressentir les patients et les médecins sur les **délais d'attente** et le **manque de disponibilité** des psychiatres. Ils seraient parmi leurs premières préoccupations.

Le manque important de praticiens, leur mauvaise répartition ainsi que les importantes zones géographiques définies par les secteurs psychiatriques participent pleinement à ces difficultés.

- **Plaintes physiques interprétées comme des symptômes psychosomatiques :**

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les patients psychotiques peuvent présenter des hallucinations cénesthésiques. La description d'authentiques symptômes physiques peut être prise alors involontairement pour de telles manifestations, il est ainsi aisé de se méprendre en voulant les expliquer par la psychopathologie...

- **Recommandations désapprouvées ou perçues comme une menace à leur autonomie :**

Les recommandations de suivi ou de prise en charge des patients peuvent parfois être ressenties par le psychiatre comme des limites à la liberté de choix d'une approche ou d'un projet thérapeutique.

Aussi, la mise en place de recommandations devrait toujours se faire dans la concertation avec les professionnels impliqués et tenir compte de leurs avis et attentes.

- **Manque d'expérience et de matériel pour une prise en charge somatique :**

Il apparaît évident que les psychiatres ne sont pas les professionnels les plus indiqués pour prendre en charge les problèmes de diabète ou d'hypertension de leurs patients.

Leur spécialisation a pu les amener à totalement se dissocier de l'aspect somatique et à ne plus disposer d'une toise, d'une balance ou d'un tensiomètre.

### **II.3.3 Facteurs associés au médecin traitant et aux autres médecins**

- **Stigmatisation des patients souffrant de maladies mentales sévères :**

Les représentations sociales des maladies mentales, et plus particulièrement de la schizophrénie, sont entachées de mauvaises images largement véhiculées par les médias et l'ignorance de la nature de ces troubles.

Les praticiens peu habitués à prendre en charge ces patients n'échappent certainement pas à cet aspect et peuvent être **influencés par des préjugés et développer des attitudes systématiquement négatives** à leur égard. Ces attitudes négatives ont des conséquences sur le sentiment d'exclusion des patients et seraient ainsi le premier pas vers la désinsertion sociale des malades et sur la baisse de leur estime personnelle.

Il semblerait même que les schizophrènes s'approprient ces représentations stigmatisantes qu'ils suscitent chez autrui (Castillo et al. 2008) [31].

- **Communication insuffisante à l'égard des psychiatres :**

Bien que les généralistes se plaignent cruellement de n'avoir que peu d'informations venant des psychiatres, le constat inverse est tout aussi accablant. La France est en effet **le pays ou l'adressage du généraliste au psychiatre est le plus faible** selon l'étude ESEMED menée dans six pays européens (Kovess et al., 2007) [110].

Dans une étude néerlandaise, reprise dans le travail du Pr Hardy-Baylé (2011) [84], les trois facteurs semblant le plus favoriser une coopération entre généralistes et psychiatres sont pour les deux spécialités :

- La présence d'un réseau entre acteurs (61%)
- La bonne coopération entre ces acteurs (60%)
- La perspective d'une poursuite du programme de prise en charge (43%)

À l'inverse, les trois facteurs semblant le plus la limiter sont :

- **L'investissement en temps requis** (72%)
- **Les limites de rémunération** de cette activité (35%)
- **L'absence d'attente de temps économisé** (24%)

- **Plaintes physiques interprétées comme des symptômes psychosomatiques :**

En raison des difficultés de communication des patients ou d'une certaine forme de stigmatisation, les symptômes décrits par les patients peuvent être mal interprétés.

Nous avons déjà développé la nette surmortalité (plus de 5% ) des patients aux antécédents d'hospitalisation psychiatrique, un an après l'apparition d'une douleur thoracique étiquetée comme « non cardiaque » (Gillies et al., 2012) [73].

Selon certains auteurs, cet antécédent d'hospitalisation en psychiatrie devrait même être considéré comme un authentique facteur de risque cardiovasculaire.

- **Complexité et durée d'une prise en charge globale :**

Dans leur pratique quotidienne, la prise en charge globale de ces patients par les généralistes peut s'avérer difficile.

Dans une étude anglaise de 2005 (Younes et al.) [196], les généralistes considéraient que cette population de patients imposait plus de soins (83,4%), plus de temps (92,3%), des consultations plus fréquentes (64%) et que la possibilité d'obtenir un avis spécialisé était plus difficile que pour les autres spécialités (87,7%).

En France, le **temps de consultation est souvent limité** et devant des patients pouvant être agités et souvent peu enclins à se faire examiner, **la problématique psychiatrique peut facilement ici aussi passer au premier plan**. La consultation ne s'attache alors qu'à évaluer l'état psychique du patient et à renouveler le traitement psychiatrique.

Enfin, **l'absence de rémunération du temps** supplémentaire nécessaire à une prise en charge globale et coordonnée participerait aussi à cette situation.

- **Manque d'habitude de prise en charge des patients psychotiques :**

Il apparaît évident que les généralistes ont moins de compétences et d'expérience pour s'occuper de ces patients que n'en ont les psychiatres.

Pourtant, la **prévalence des troubles psychiatriques est très élevée en médecine générale**. Dans une étude de 2009 (Norton et al., 2009) [152], 28,6% des généralistes estimaient que leurs patients souffraient de troubles psychiatriques légers, modérés ou sévères. La plupart de ces troubles ne correspondaient cependant pas à des troubles psychotiques, environ les trois quarts des patients ont été diagnostiqués comme souffrant de troubles anxieux ou dépressifs.

**Le dépistage de nouveaux cas de psychoses reste en effet faible en médecine générale**, de deux cas par an à un cas tous les deux ans selon les études (Gignoux, 2009) [72].

- **Formation et limites des connaissances en psychiatrie :**

Bien que la prévalence des troubles psychiatriques en médecine générale soit très élevée, et que le médecin généraliste soit à la fois le médecin de premier recours le plus accessible et un acteur indispensable du suivi au long cours, la formation des médecins généralistes dans ce domaine n'est pas optimale.

En effet, l'enseignement au cours des premiers et seconds cycles peut n'y être que théorique et une part importante des médecins peut finir sa formation sans avoir jamais exercé en milieu psychiatrique. Ceci peut participer à rendre cette discipline méconnue et contribuer aux difficultés de communication, de compréhension du langage psychiatrique ainsi qu'aux préjugés à l'égard de cette discipline.

L'un des premiers critères pour adresser un patient au psychiatre est l'existence d'un suivi psychiatrique antérieur, ceci témoigne des limites de compétences des généralistes dans le suivi de ces patients. Parallèlement à ceci on peut aussi évoquer le fait que le généraliste peut **craindre de s'exposer par rapport à un éventuel manque de connaissance**. [85] Il est utile de rappeler qu'en France les médecins ont une obligation de formation médicale continue et ceci dans tous les domaines de leur pratique.

- **Croyances erronées et connaissances insuffisantes des enjeux :**

Comme les psychiatres, les généralistes peuvent aussi **se méprendre sur les priorités, les possibilités et les intérêts d'une prise en charge globale et optimale de ces patients.**

Pour rappel, les études montrent le bénéfice de programmes d'éducation physique et diététique en termes d'efficacité clinique, d'adhérence à long terme, de réduction du risque cardiovasculaire et d'amélioration de l'estime personnelle.

Ces programmes de soutien présentent donc des bénéfices sur les plans psychique et somatique. (Vreeland et al., 2003) [191] (Smith et al., 2007) [177] (Holt et al., 2010) [94] (Brunero et al., 2010) [26].

### **II.3.4 Facteurs associés à l'organisation et aux systèmes de soins**

- **Particularités de la santé mentale en France :**

En 2004, une étude a comparé les pays européens au regard de la prise en charge des patients souffrant de pathologies psychiatriques (Kovess et al.) [109].

Les taux de suicides et d'idées suicidaires en France sont les plus élevés des pays européens et figurent parmi les plus hautes prévalences mondiales. Le taux de détresse psychique y était très élevé (3<sup>ème</sup> rang sur 11) avec une prévalence des troubles anxieux particulièrement élevée.

Aussi, la France a été placée au dernier rang des pays comparés car mal classée en terme de « santé mentale positive » (9<sup>ème</sup> sur 11).

- **Le modèle dit « de remplacement » un frein au modèle « collaboratif » :**

Comme développé par le Pr Hardy-Baylé [84], ce modèle de travail où le psychiatre est identifié comme le médecin de premier contact, responsable des patients présentant des troubles mentaux, est qualifié de « **modèle de remplacement** ».

Ce mode de travail indépendant est partagé par la plupart des psychiatres libéraux ainsi que des équipes multidisciplinaires des CMP (Centre médico-psychologique), il reste ainsi largement prévalent en France actuellement.

Il serait cependant un obstacle au développement d'un **système plus collaboratif** revendiqué par les médecins généralistes. Ces derniers sont peu intégrés ou informés, comme en témoigne le faible taux où le dossier du CMP mentionne le nom du médecin traitant (27% dans une étude) (Bohn et al., 2007) [22].

Ce système où le psychiatre est le médecin de premier contact présente d'autres limites.

Tout d'abord, les patients peuvent ressentir un flou au regard de **qui doit être leur interlocuteur privilégié**. Ceci participe certainement au fait que les patients présentant des troubles mentaux déclarent moins un médecin traitant et le consultent moins fréquemment que la population générale [22]. Le généraliste reste pourtant le spécialiste de santé susceptible de garantir les soins les plus rapides y compris face aux problématiques psychiatriques urgentes (Hardy Baylé) [84].

De plus, il tend à **augmenter le recours aux psychiatres pour** les patients présentant des troubles mentaux « courants ». Ces derniers pourraient être pris en charge par les généralistes ce qui diminuerait les délais des consultations psychiatriques.

Enfin, ce manque de coopération **rend difficile le transfert de compétences** entre les praticiens.

Ces éléments aboutissent à une **prise en charge fractionnée et discontinuée** avec la l'éventualité de réalisation d'examen en doublons.

#### - **L'absence de consensus sur le rôle des différents acteurs :**

En France, le médecin traitant est au cœur du dispositif de soin. Son rôle est normalement de coordonner les actions de santé de ses patients au regard de leurs maladies, mais aussi dans la prévention et l'éducation thérapeutique et particulièrement dans les affections de longue durée.

**La place du psychiatre comme médecin de premier recours en santé mentale, questionne sur le rôle que doit avoir le généraliste** vis-à-vis des patients souffrant de maladies mentales sévères. Sans information sur le traitement ou l'évolution de l'état de santé de ses patients, il peut facilement se sentir exclu et dépossédé de son rôle, voire de ses obligations.

Au sujet de la problématique liée aux effets secondaires des médicaments, il est important de rappeler que le code de la déontologie prévoit que **la prévention et la gestion de ces derniers sont sous la responsabilité du prescripteur**. D'un point de vue légal, il a donc l'obligation d'assurer une sécurité d'emploi des médicaments en réalisant les examens (cliniques et/ou complémentaires) nécessaires. À défaut de le faire, s'il n'en pas mes moyens ou les compétences, il doit les faire réaliser par les spécialistes lui paraissant les plus indiqués.

#### - **Un plus faible accès aux soins :**

Il semble en effet que les patients souffrant de maladies mentales sévères aient de **plus grandes difficultés à accéder aux soins somatiques que la population générale** (De Hert et al., 2011) [49].

Bien évidemment, les troubles cognitifs imputables à leur maladie et le fait qu'ils aient tendance à moins se prendre en charge y participent.

Il est donc primordial que se fasse au mieux le lien entre le système psychiatrique (spécifique et donc plus adapté) et le système de soin « général » afin de pallier autant que possible à cette différence.

- **La séparation des systèmes de santé physique et mentale :**

La séparation de la psychiatrie et de la neurologie en 1968 a certainement participé au développement de la discipline et de ses institutions. Ceci a peut-être contribué dans le même temps à exacerber la dissociation entre soins physiques et mentaux. Les psychiatres ont été ainsi de moins en moins confrontés aux problèmes somatiques et réciproquement.

Le développement de la psychiatrie « de secteur » a quant à lui permis la réintégration de beaucoup de patients dans la « cité », mais n'a pas intégré pleinement la dimension somatique dans son organisation. Les importantes distances géographiques qui peuvent exister entre les psychiatres et les médecins traitants ne facilitent ainsi certainement pas leur collaboration.

On peut aussi s'interroger sur la pertinence du terme « sectorisation » et ses consonances indiscutablement clivantes...

- **La séparation des systèmes sanitaires et sociaux :**

C'est peut-être la notion plus récente de handicap psychique qui a permis de mettre en exergue les lacunes évidentes des situations sociales de ces patients.

La loi hospitalière du 31 décembre 1970 fait une distinction entre « les personnes qui ont besoin d'une aide pour leur insertion sociale et/ou professionnelle et celles qui ont besoin de soins ». Cependant, les personnes en situation de handicap psychique **nécessitent une prise en charge conjointe de ces deux aspects.**

L'insertion sociale et/ou professionnelle avec ses immenses bénéfices, est parmi les principaux objectifs recherchés. Pourtant les patients, leurs proches ou leurs tuteurs sont confrontés à des **difficultés administratives et législatives** qui peuvent compliquer la mise en œuvre de telles mesures.

- **La problématique du coût :**

Les maladies psychiatriques représentent une part importante des remboursements selon les libellés ALD. Ainsi en 2004 **elles correspondaient au troisième montant total**, après les maladies cardiovasculaires et les cancers, avec plus de 10 milliards d'euros remboursés [11].

Bien que ce milieu souffre lui aussi d'un manque de moyens humains et matériel, l'argument visant à expliquer les difficultés de la prise en charge somatique de ces patients comme la seule conséquence d'un problème de financement est peu convaincant.

En effet, une meilleure collaboration entre les professionnels ne demande qu'un faible coût matériel (courrier, téléphone, mails) et est considérée par beaucoup comme le principal frein actuel à une amélioration de la santé de ces patients.

Par ailleurs, comme nous l'avons déjà développé, une prise en charge efficace des effets secondaires des traitements améliorerait certainement l'observance et réduirait par là même les coûts importants liés aux hospitalisations secondaires.

### **III. PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE**

Les patients souffrant de maladies mentales sévères sont nettement plus exposés aux facteurs de risques cardiovasculaires comme le surpoids, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète, la sédentarité, ainsi qu'au tabagisme (Saravane et al., 2010) [169].

Leur espérance de vie est réduite de 13 à 30 ans selon les auteurs, essentiellement conséquence de pathologies d'ordre cardiovasculaire (De Hert et al., 2011) [48]. Un manque important d'exercice physique, un régime alimentaire déséquilibré, une plus grande difficulté d'accès aux soins ou encore des difficultés à exprimer ou à interpréter leurs symptômes, sont autant d'exemples de facteurs participant à ce triste constat.

Les antipsychotiques sont les thérapeutiques actuelles de référence dans la prise en charge médicamenteuse des troubles psychotiques. Il a été clairement mis en évidence qu'ils étaient directement responsables, plus particulièrement ceux de seconde génération, d'une prise de poids majeure (Allison et al., 1999) [9], de troubles du métabolisme glucidique (Nielsen et al., 2010) [151], lipidique (Meyer et al., 2004) [135], voire d'un authentique syndrome métabolique (Meyer et al., 2008) [137].

Ils sont aussi associés à un risque d'allongement du QT, de TdP et de morts subites, particulièrement lors d'associations de thérapeutiques, situations fréquemment rencontrées chez ces patients (Drew et al., 2010) [56], (Timour et al., 2012) [185].

Par ailleurs, la prise pondérale serait un des principaux motifs de non-observance, problématique primordiale chez ces patients, car étant à l'origine de décompensations psychiatriques et de ré-hospitalisations (Bobes et al., 2004) [21]. Elle impacterait aussi sérieusement la qualité de vie des patients au travers d'une diminution de leur activité physique, d'une majoration des discriminations, ainsi que par des conséquences financières (Thomas et al., 2008) [183].

Il apparaît donc indispensable de sérieusement prendre en charge ces effets indésirables.

Aux Etats-Unis, il a été noté un recours croissant aux APSG ces dernières années, qui sont les plus délétères au plan métabolique. On peut raisonnablement s'attendre à un constat similaire en France. Entre 1990 et 2003, les données de l'AFSSAPS montraient une stabilité des ventes des neuroleptiques (Gasquet, 2007) [71]. Nous n'avons pas trouvé de données plus récentes sur leur utilisation dans notre pays.

La situation conduit à une réflexion d'ordre éthique. Une utilisation croissante de tels traitements, chez des patients vulnérables, parfois sans leur consentement, devrait imposer au prescripteur d'être d'autant plus attentif à la gestion de leurs effets indésirables.

Pourtant, la plupart des études s'intéressant à cette problématique montrent des lacunes dans la prise en charge de la santé physique de ces patients en général et dans le suivi des effets cardiométaboliques des antipsychotiques en particulier (Mitchell et al., 2012) [141]. Ils ne sont pas correctement surveillés à ce niveau et ne bénéficient pas suffisamment des

traitements à visée cardiologique et/ou métabolique qui leur seraient pourtant nécessaires (Mackin et al., 2012) [127], (Kreyenbuhl et al., 2008) [111].

Outre les difficultés directement liées à l'état mental des patients, il semblerait que l'absence de consensus quant à l'organisation de ce suivi aggrave les difficultés (De Hert et al., 2011) [49]. De nombreux patients psychotiques n'ont pas de médecin traitant et ne sont suivis qu'en milieu psychiatrique, où la prise en charge somatique n'est pas toujours la priorité. En secteur hospitalier, une facilité d'accès à un médecin somaticien et aux examens complémentaires font que le suivi peut y être optimal, mais uniquement sur de courtes périodes et sans pouvoir toujours assurer la continuité des soins sur ce plan.

Par ailleurs, les médecins généralistes, bien que souvent confrontés aux pathologies psychiatriques (Norton et al., 2009) [152], sont probablement moins informés des recommandations, des effets secondaires des traitements et de la gestion de ces derniers. Ils sont aussi certainement moins à l'aise dans le suivi des patients psychotiques et peuvent facilement ne s'intéresser, eux aussi, qu'à la problématique psychiatrique au premier plan.

Ainsi, certains auteurs ont envisagé la création d'équipes somatiques dédiées au suivi au long cours de ces patients (Kane et al., 2009) [104] et deux conférences de consensus ont même appelé les acteurs en santé mentale à prendre la responsabilité de la santé physique de leurs patients (Essock et al., 2004) [61], (Fleishhacker et al., 2008) [66].

Pourtant, bien que des données suggèrent qu'une prise en charge conjointe de la santé physique et mentale par les psychiatres améliorerait la santé de leurs patients, beaucoup considèrent que leur rôle principal, voire exclusif, est de promouvoir les soins nécessaires au contrôle des symptômes psychiatriques (De Hert et al., 2011) [49]. Sans devoir nécessairement prendre en charge l'ensemble des problèmes somatiques, il faudrait toutefois qu'ils s'assurent d'un dépistage des effets secondaires des traitements qu'ils instaurent. S'ils ne le réalisent pas eux-mêmes, ils devraient collaborer avec les autres spécialistes susceptibles de prendre en charge leurs patients (généralistes, cardiologues ou endocrinologues).

Or ces collaborations font défaut, l'étude EPIONE (Rouillon et al., 2008), montrait que parmi 382 psychiatres libéraux qui suivaient 2222 schizophrènes, seulement 5,4% avaient vu un cardiologue et 4,9% un endocrinologue [161]. On connaît aussi les difficultés de communication ressenties en France par les médecins généralistes (Hardy-Baylé 2011) [83] (Bohn et al., 2007) [22]. Cette communication ne se fait néanmoins pas plus dans l'autre sens, le taux de patients adressés aux psychiatres par les généralistes est en effet le plus faible selon l'étude ESEMED menée dans six pays européens [110]. La France est ainsi apparue comme le pays où la collaboration entre psychiatres et généralistes est la plus inexistante [84].

Afin d'améliorer cette situation, des recommandations de bonnes pratiques ont été proposées par les sociétés savantes comme celles de Saravane et al. (2010) [169] et de De Hert et al. (2009 et 2011) [50] [49].

Les autorités sanitaires françaises ont aussi publié les leurs, intitulées : « Suivi cardiométabolique des patients traités par antipsychotiques » (AFSSAPS 2010) [3]. Elles préconisent la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique, la nécessité d'informer le patient et son entourage et la pratique d'un suivi du poids, de la TA, de l'IMC, du périmètre abdominal de la glycémie à jeun et du bilan lipidique. À noter qu'elles n'ont pas pris en compte la

surveillance d'apparition de troubles du rythme ou de myocardopathies. Elles rappellent surtout que la mise en place et l'adaptation du traitement exigent une collaboration étroite entre psychiatre et médecin traitant, sans toutefois en préciser ni les modalités ni l'organisation.

Nos **hypothèses de départ** étaient l'existence de **carences dans le suivi** cardiométabolique de ces patients **et de difficultés de coopération** entre les acteurs.

L'**objectif principal** de cette étude était de faire un état des lieux descriptif et comparatif du suivi cardiométabolique pratiqué par les généralistes, les psychiatres hospitaliers et les psychiatres libéraux exerçant dans notre région.

L'**objectif secondaire** était de recueillir leurs opinions sur des propositions d'amélioration afin de proposer une organisation plus précise : par qui, où et comment ?

Au début de notre réflexion, nous avons retrouvé deux études françaises s'étant intéressée à cette problématique :

- L'enquête EPIONE, parue en 2008, qui a interrogé 382 psychiatres libéraux (qui suivaient 2222 schizophrènes) sur la façon dont ils prenaient en charge les facteurs de risques cardiovasculaires de leurs patients (Rouillon et al.) [161].
- La thèse du Dr Gignoux-Froment (2009) [72] : « Les antipsychotiques en médecine générale : Diagnostic, surveillance et prise en charge du syndrome métabolique » qui a interrogé 204 généralistes des Hauts de Seine en 2008.

Ces deux études étant parues avant la mise au point des recommandations de l'AFSSAPS, il nous est paru intéressant de poursuivre ces travaux et d'interroger les généralistes et les psychiatres conjointement. Nous avons alors sollicité les praticiens de notre région en utilisant le même outil tout en intégrant la problématique liée aux troubles du rythme.

Au cours de la réalisation de notre travail est parue une autre thèse, des Dr Simand et Windey (2012) [174], intitulée : « Collaboration médecins généralistes et psychiatres : cas particulier du syndrome métabolique sous antipsychotiques atypiques ». Les auteurs ont interrogé conjointement des médecins généralistes et des psychiatres de l'agglomération grenobloise. Les résultats de cette étude, fruit du travail d'un psychiatre et d'un généraliste sont très intéressants. Notre étude gardera cependant son intérêt, elle se différenciera par son étendue régionale, l'utilisation d'un outil de mesure commun et son taux de réponse élevé.

Enfin, devant l'absence de données récentes disponibles sur le sujet, nous avons voulu **évaluer le profil** d'utilisation des antipsychotiques en France et **confirmer l'hypothèse d'un recours croissant à ceux de seconde génération**.

L'analyse des données de remboursements de la CNAMTS ainsi que les évolutions entre 2008 et 2010 sont présentées dans la partie « Résultats » au chapitre V.13.

## **IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES**

### **IV.1 Type d'étude réalisée**

Il s'agit d'une **étude transversale, descriptive et comparative** par enquête.

### **IV.2 Populations de l'étude**

- Elles sont composées:
  - Pour la première, de l'ensemble des **médecins généralistes libéraux** inscrits à l'ordre des médecins et exerçant dans la région Poitou-Charentes au cours du mois de mars 2012
  - Pour la seconde, de l'ensemble des **psychiatres hospitaliers et libéraux** inscrits à l'ordre des médecins et exerçant dans la région Poitou-Charentes au cours du mois de mars 2012.
- Les critères d'inclusion des praticiens de notre étude ont été :
  - Pour les généralistes :
    - Pratique de la médecine générale ambulatoire libérale
    - Exercice dans la région Poitou-Charentes
  - Pour les psychiatres :
    - Pratique de la psychiatrie adulte
    - Pratique hospitalière et/ou libérale
    - Exercice dans la région Poitou-Charentes
- Les critères d'exclusion ont été :
  - Pratique d'une autre spécialité que la psychiatrie ou la médecine générale
  - Pratique de la pédopsychiatrie
  - Pratique en dehors de la région Poitou-Charentes

### **IV.3 Constitution des échantillons**

Afin de bénéficier d'un nombre de réponses suffisant et partant d'une hypothèse d'un taux de réponse de l'ordre de 30%, nous avons décidé d'interroger 300 médecins : 150 psychiatres et 150 généralistes libéraux.

À partir des **listes actualisées du CNOM** (Conseil national de l'ordre des médecins) [35], nous avons réalisé un **tirage au sort aléatoire sans doublons**, via le logiciel Excel®.

Nous avons ainsi établi deux listes correspondant aux deux échantillons de médecins :

- L'une de 150 psychiatres (80 hospitaliers et 70 libéraux) parmi les 305 proposés [36].
- L'autre de 150 généralistes libéraux parmi les 2789 proposés [36].

#### **IV.4 Élaboration du questionnaire : outil de recueil des données**

Ne disposant pas d'un questionnaire validé correspondant précisément aux objectifs, nous en avons élaboré un spécialement pour notre étude.

Ce questionnaire se voulait identique pour les deux populations concernées, anonyme, rapide et composé essentiellement de questions fermées pour en faciliter le traitement.

Il a été élaboré à partir des recommandations de l'AFSSAPS de mars 2010 [4] et a ensuite été proposé à des médecins volontaires, psychiatres et généralistes, pour en tester et en améliorer la pertinence. Les réponses de ces derniers n'ont pas été incluses.

Après une introduction rappelant le contexte dans lequel s'effectue ce travail, un total de 36 questions fermées à choix simples a été proposé, ainsi qu'une question ouverte offrant la possibilité de rédiger des commentaires ou des propositions libres.

Les médecins ont aussi été interrogés sur leur profil (sexe et durée d'exercices) afin de pouvoir confirmer la représentativité des échantillons.

Le questionnaire complet est disponible en **[Annexe 7]**.

#### **IV.5 Modalités d'envoi et de recueil des données**

Le questionnaire a été présenté sous forme papier puis son envoi a été standardisé sous formes de lettres contenant une **enveloppe retour pré-timbrée** et envoyées par **voie postale**. **Une relance selon le même procédé a été effectuée 1 mois et demi après le premier envoi.**

#### **IV.6 Période de recueil des données**

La période de l'enquête s'est déroulée du 09/04/2012, date du premier envoi des questionnaires au 09/07/2012 après réception des derniers retours de la relance.

#### **IV.7 Outils de saisies et d'analyses des données**

Le dépouillement des questionnaires a été réalisé à l'aide du logiciel **Excel®** (version 11.6.6 Mac 2004), après transfert manuel des réponses sur une trame reprenant l'intégralité des questions fermées du questionnaire.

Les données ont ensuite été analysées à l'aide du même logiciel par le biais de tableaux croisés dynamiques réalisés pour chaque question.

Pour les calculs et la réalisation des tests statistiques (tests du Chi<sup>2</sup> et de Fischer) nous avons utilisé le logiciel statistique « **R®** » (version 2.15.1) via le site Internet BiostaTGV, qui est un outil en ligne du réseau « Sentinelles » développé par l'INVS et l'INSERM. [17]

## IV.8 Variables étudiées

Notre enquête avait comme objectif principal de faire **un état des lieux descriptif et comparatif** (entre psychiatres et généralistes) du suivi des effets cardiométaboliques induits par les AP. Les médecins ont secondairement aussi été interrogés sur des **propositions d'améliorations** de l'organisation de celui-ci.

Les variables peuvent être regroupées en différentes catégories :

### ➤ Profil des médecins interrogés

Ils ont été interrogés sur leur spécialité, leur sexe et leur durée d'installation.

Le sexe et la durée d'installation sont à considérer comme des **variables d'ajustement** d'ordre socio démographique permettant de décrire les populations étudiées et d'en confirmer la représentativité.

L'âge n'a pas été demandé pour garantir la confidentialité des réponses.

### ➤ Connaissance des effets secondaires et des recommandations, pratique d'un suivi cardiométabolique et difficultés à le réaliser

Les médecins ont tout d'abord été questionnés sur leur **pratique d'un suivi spécifique** et leur **éventuelle difficulté à le réaliser**.

Leur connaissance de **l'existence de recommandations** a été demandée à la fin de la première partie afin de ne pas les influencer à en prendre connaissance lors du remplissage du questionnaire.

Ils ont enfin été interrogés quant à leur avis sur la **qualité de leur formation à ce sujet**.

### ➤ Contenu du bilan pré-thérapeutique

Nous avons interrogé les médecins sur la **pratique d'un interrogatoire** à la recherche des antécédents et des facteurs de risque cardiovasculaires, sur **l'information au patient** de l'existence d'effets indésirables, sur la **pratique d'un examen clinique**, la **pratique d'un bilan biologique** et la **réalisation d'un ECG** avant l'instauration d'un AP.

### ➤ Contenu du suivi cardiométabolique

Nous avons ensuite questionné les médecins sur le contenu du suivi cardiométabolique de leurs patients traitées par antipsychotiques, c'est-à-dire le suivi de la **tension artérielle**, du **poids**, du **périmètre abdominal**, de l'**IMC**, de la **glycémie**, du **bilan lipidique** et la **fréquence de réalisation des ECG**.

La fréquence exacte de réalisation des différents paramètres de suivi n'a délibérément pas été demandée au regard de leur complexité et du faible pourcentage supposé de connaissance des recommandations par les généralistes. Nous avons préféré nous intéresser à ce qui était suivi ou pas plutôt qu'à quelle fréquence tel ou tel paramètre l'était exactement.

➤ Attitudes des médecins en cas d'anomalies

Les médecins ont été interrogés sur leurs attitudes en cas de **tabagisme**, de **surpoids**, de **prise de poids de plus de 7%** ou **d'apparition d'anomalies cliniques ou biologiques significatives** sous traitement.

➤ Avis sur la qualité de suivi et de prise en charge des patients sous AP comparés à la population générale

Les médecins ont ensuite été interrogés sur la qualité de suivi cardiométabolique et la fréquence d'instauration des traitements antidiabétiques, hypolipémiants et antihypertenseurs, chez les patients sous AP, comparés à la population générale.

➤ Sentiment d'isolement dans la prise en charge des patients traités

Les praticiens ont aussi pu se prononcer sur leur ressenti au regard d'un sentiment d'isolement relatif à la prise en charge de ces patients.

Nous avons ensuite recherché s'il existait une relation entre ce sentiment d'isolement et la pratique d'un suivi, la connaissance des effets secondaires, des recommandations et la communication entre praticiens.

➤ Avis sur des propositions d'amélioration de l'organisation du suivi

Enfin, nous avons questionné les médecins sur la **façon dont devait être organisé ce suivi** selon eux : quel devrait être le principal acteur ? quelles collaborations font défaut ? quelles collaborations faudrait-il encourager ? comment la communication entre praticiens devrait-elle se faire préférentiellement ? faudrait-il un support spécifique ? faudrait-il un personnel formé spécifiquement ? faudrait-il organiser ce suivi dans un lieu dédié ?

#### **IV.9 Types d'analyses réalisées**

Afin de s'assurer de la représentativité de l'échantillon, il a tout d'abord été établi **un intervalle de confiance par la loi normale** au regard du pourcentage d'hommes et de femmes des populations ainsi que pour leurs durées d'exercices.

Nous avons ensuite effectué **une analyse descriptive** selon que le médecin était un médecin généraliste, un psychiatre libéral ou un psychiatre hospitalier.

Quand les différences n'étaient pas significatives, les résultats ont pu être regroupés pour les psychiatres (psychiatres hospitaliers + psychiatres libéraux).

Les réponses ont souvent été analysées en fonction d'une **variable de réponse dichotomique** « oui » ou « non ». La réponse « oui » correspondant à la somme des réponses

« oui toujours + oui souvent » ou « tout à fait + plutôt » et la réponse « non » à la somme des réponses « non rarement + non jamais » ou « plutôt pas + pas du tout ».

A ensuite il a été procédé à une **analyse comparative** entre les réponses des généralistes et des psychiatres hospitaliers et/ou libéraux afin de déterminer si les différences étaient statistiquement significatives.

Celle-ci a été réalisée par **le test du Chi2**, avec un seuil de représentativité fixé à 5%, sans y adjoindre la correction de Yates. Lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5 **le test exact de Fischer** a été préféré, avec un seuil de représentativité fixé lui aussi à 5%.

Le tableau de distribution du « p » selon les réponses et les médecins est disponible en **[Annexe 8]**.

Les commentaires ou propositions libres ont été analysés en fonction de la spécialité concernée en les regroupant en différentes catégories. Ceux-ci sont disponibles dans leur intégralité en **[Annexe 9]**.

À noter les abréviations suivantes qui ont été fréquemment utilisées :

- MG : Médecin généraliste
- PH : Psychiatre hospitalier
- PL : Psychiatre libéral

#### **IV.10 Analyse des données de remboursements de la CNAMTS**

Nous avons fait une demande auprès du département des produits de santé de la CNAMTS afin de réaliser une **analyse descriptive** des données de remboursements des antipsychotiques en France.

Nous avons alors utilisé un fichier de données issu des bases nationales ERASME (Extraction, Recherches, Analyses pour un Suivi Médico-Economique).

Ce dernier contenait les données de l'ensemble des boîtes de médicaments remboursées par le régime général au cours des années 2008 à 2010 en France métropolitaine. Ces 13 954 références au total étaient répertoriées dans un fichier Excel® par classes pharmacologiques, DCI et noms communs.

Nous en avons extrait celles qui correspondaient aux remboursements des antipsychotiques et élaboré les graphiques présentés dans le chapitre V.13 : « Nombre de boîtes d'AP remboursées en France entre 2008 et 2010. »

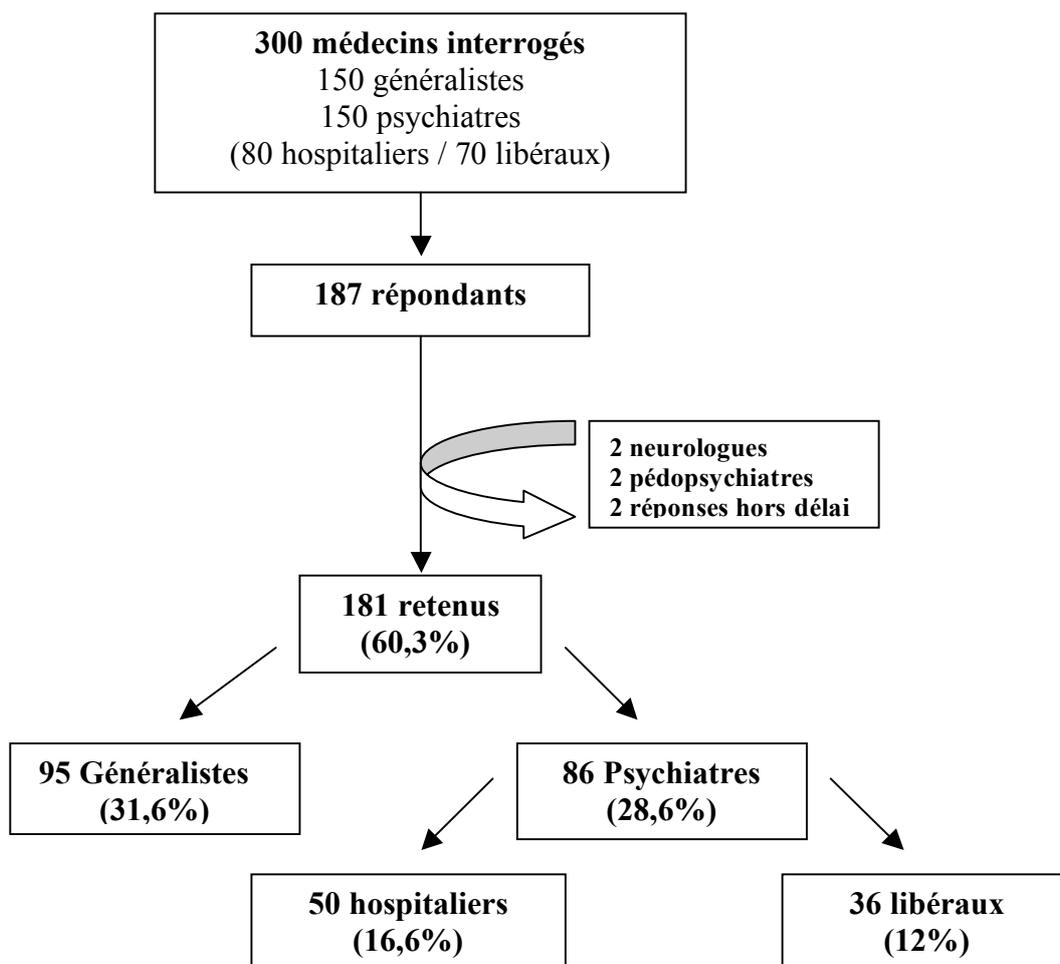
## V. RÉSULTATS

### V.1 Caractéristiques de la population / Taux de réponse

#### V.1.1 Taille de la population - Taux de réponse global

300 médecins dont 150 généralistes et 150 psychiatres (80 hospitaliers et 70 libéraux) ont été interrogés. 187 questionnaires ont été reçus, 181 finalement retenus, soit un taux de réponse de **60,3%**, réparti en **31,6%** pour les généralistes et **28,6 %** pour les psychiatres (16,6% pour les hospitaliers et 12% pour les libéraux).

Deux réponses provenant de neurologues libéraux, 2 réponses de pédopsychiatres et deux réponses parvenues après la période de recueil ont été exclues. À noter que deux psychiatres, l'un à activité mixte et l'autre travaillant en institution ont été inclus dans la catégorie « psychiatres hospitaliers ».



### V.1.2 Taux de réponse en fonction de la spécialité

63,3% des généralistes ont répondu, 57,3% des psychiatres répartis en 62,5% pour les hospitaliers et 51,4% pour les libéraux. Il n'y avait **pas de différence statistiquement** significative entre les taux de réponse des différentes spécialités de médecins ( $p > 0,05$ ).

### V.1.3 Sexe

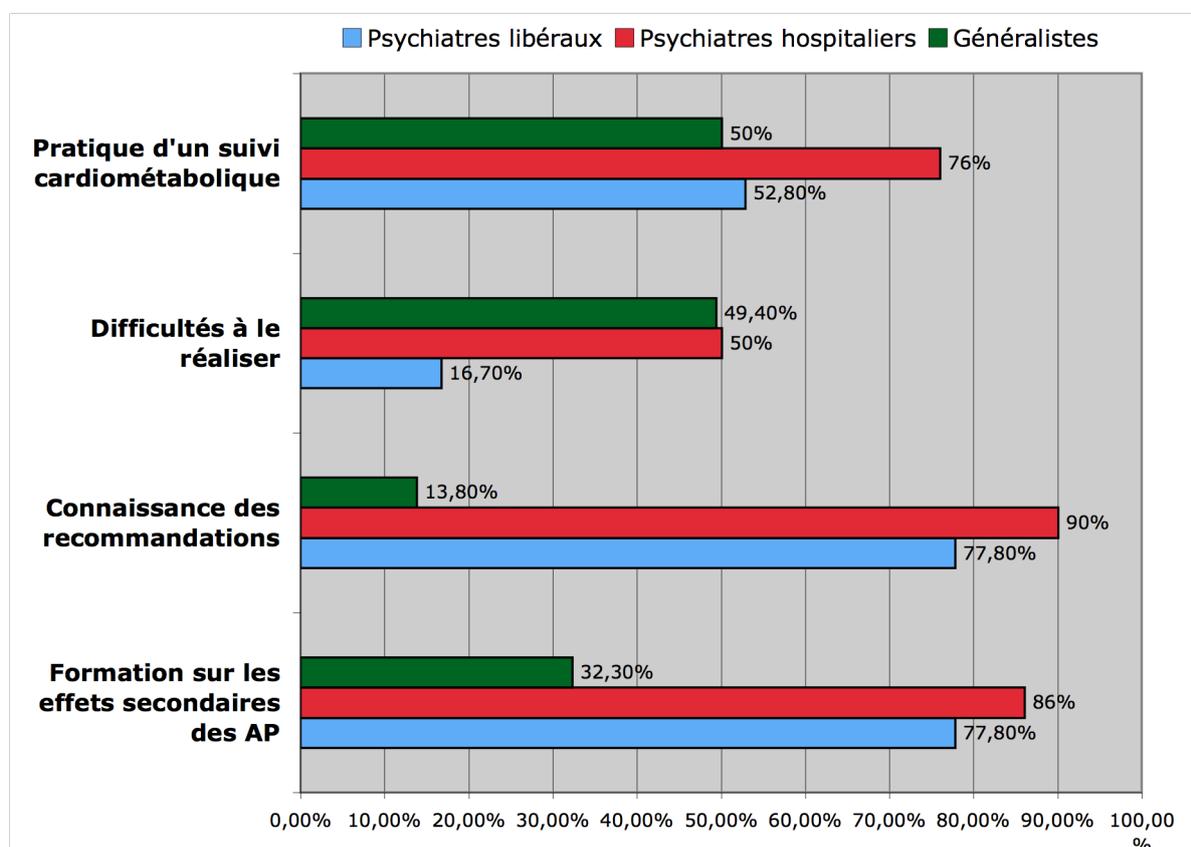
70,5% des MG étaient des hommes, (IC 95% : [61,4-79,6]. 58% des PH étaient des hommes, IC 95% : [44,3-71,7] et 55,5% des PL étaient des hommes, IC 95% : [40,3- 71,76].

### V.1.4 Durées d'exercices

Les généralistes étaient 18,9% à exercer depuis moins de dix ans, IC 95% : [11,1-26,7] ; 48,47% entre 10 et 30 ans, IC 95% : [39,5 - 59,5] et 31,6 % depuis plus de 30 ans IC 95% : [22,2 - 40,9]. Les psychiatres étaient 5,8% à exercer depuis moins de 10 ans, IC 95% : [0,9 - 10,7] ; 50% entre 10 et 30 ans, IC 95% : [39,5 - 60,5] et 44,2% depuis plus de 30 ans, IC 95% : [33,8 - 54,6].

## V.2 Réponses aux questions générales

Figure 9: Réponses aux questions générales selon les spécialités



➤ Pratique d'un suivi cardiométabolique (Q1) :

Les généralistes étaient **50%** à réaliser un suivi cardiométabolique, les psychiatres libéraux **52,8%** et les hospitaliers **76%**.

**Les psychiatres hospitaliers pratiquaient plus significativement un suivi cardiométabolique** que les psychiatres libéraux ( $p=0,0024$ ) et que les généralistes ( $p=0,0025$ ). Il n'y avait pas de différence entre ces derniers ( $p > 0,05$ ).

➤ Difficultés à la réalisation de ce suivi (Q2) :

Les généralistes étaient **49,5%** à déclarer éprouver des difficultés, les psychiatres hospitaliers **50%** et les psychiatres libéraux n'étaient eux que **16,7%**.

19,44% des psychiatres libéraux déclaraient même n'avoir jamais de difficultés.

**Les psychiatres libéraux estimaient avoir moins de difficultés** que leurs confrères hospitaliers ( $p= 0,0015$ ) et généralistes ( $p < 0,0001$ ) à réaliser un suivi cardiométabolique à leurs patients. En revanche Il n'existait pas de différence entre ces derniers ( $p > 0,05$ )

➤ Connaissance des recommandations de l'AFSSAPS (Q19) :

Les généralistes n'étaient que **13,8%** à connaître les recommandations de l'AFSSAPS concernant le suivi cardiométabolique des antipsychotiques. Les psychiatres étaient eux **84,9%** à les connaître, **90% pour les psychiatres hospitaliers (PH)** et **77,8% pour les libéraux (PL)**.

La différence entre les généralistes et les psychiatres hospitaliers et libéraux était significative ( $p < 0,0001$  pour les deux), il n'y avait par contre pas de différence entre les psychiatres hospitaliers et libéraux ( $p=0,137$ ). **Les psychiatres connaissaient donc plus significativement les recommandations que les médecins généralistes.**

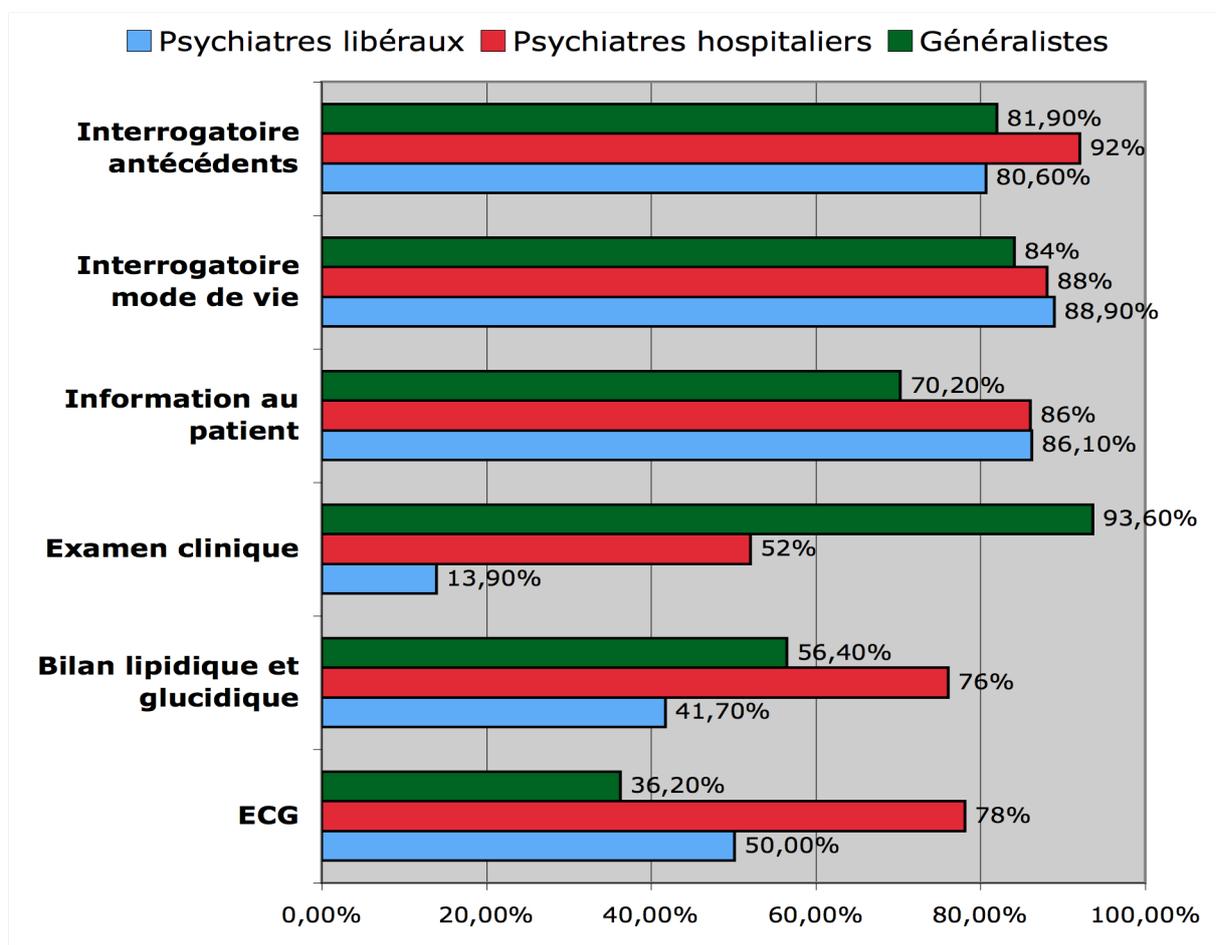
➤ Formation sur les effets secondaires des antipsychotiques (Q20) :

Seulement **32,3%** des généralistes estimaient être suffisamment formés sur les effets secondaires des traitements AP, contre **86%** pour les psychiatres hospitaliers et **77,8%** pour les psychiatres libéraux.

Ces différences étaient significatives entre les généralistes et les psychiatres hospitaliers et libéraux ( $p < 0,0001$ ) mais pas entre les psychiatres ( $p=0,3215$ ). **Les psychiatres se sentaient mieux formés** sur les effets indésirables de ces traitements que les généralistes

### V.3 Contenu du bilan pré-thérapeutique

**Figure 10 : Contenu du bilan préthérapeutique selon les spécialités**



➤ Recherche d'antécédents personnels et familiaux (Q3) :

Les généralistes étaient **81,9%** à les rechercher, les psychiatres hospitaliers **92%** et les psychiatres libéraux **80,6%**. À noter que les médecins n'étaient qu'aux alentours **de 2%** à ne jamais les rechercher. Il n'y a pas été noté de différence significative entre les différentes réponses ( $p > 0,05$ )

➤ Recherche d'informations sur l'hygiène de vie du patient (alimentation, tabac, alcool (Q4) :

Les généralistes étaient **84%** à les rechercher, les psychiatres hospitaliers **88 %** et les psychiatres libéraux **88,9%**. À noter que les médecins n'étaient qu'aux alentours **de 2%** à ne jamais les rechercher. Il n'y a là encore, pas été noté de différence significative ( $p > 0,05$ ).

➤ Information sur le risque de prise de poids et d'apparition de troubles métaboliques (Q5) :

**70,2%** des généralistes ont déclaré informer les patients, les psychiatres hospitaliers étaient eux **86%** et les libéraux **86,1%**.

**Les psychiatres hospitaliers informaient plus leurs patients que les généralistes** ( $p=0,035$ ). Il n'y avait pas de différence entre les psychiatres.

➤ Pratique d'un examen clinique avant l'instauration d'un traitement (Q6) :

Les généralistes étaient **93,6%** à déclarer pratiquer un examen clinique, les psychiatres hospitaliers **52%** et les psychiatres libéraux **13,9%**.

**Les généralistes pratiquaient plus significativement un examen clinique que les psychiatres hospitaliers** ( $p < 0,0001$ ) **et que les psychiatres libéraux** ( $p < 0,0001$ ). **Les psychiatres hospitaliers pratiquaient eux plus fréquemment un examen clinique que leurs confrères libéraux** ( $p=0,0002$ ).

➤ Pratique d'un bilan biologique lipidique et glucidique (Q7) :

Les généralistes étaient **56,4%** à le pratiquer, les psychiatres hospitaliers **76%** et les psychiatres libéraux **41,67%**.

**Les PH le pratiquaient plus significativement que les généralistes** ( $p=0,0201$ ) **et que les psychiatres libéraux** ( $p=0,0012$ ). Il n'y avait pas de différence notable entre eux ( $p=0,1328$ ).

➤ Pratique d'un ECG (Q8) :

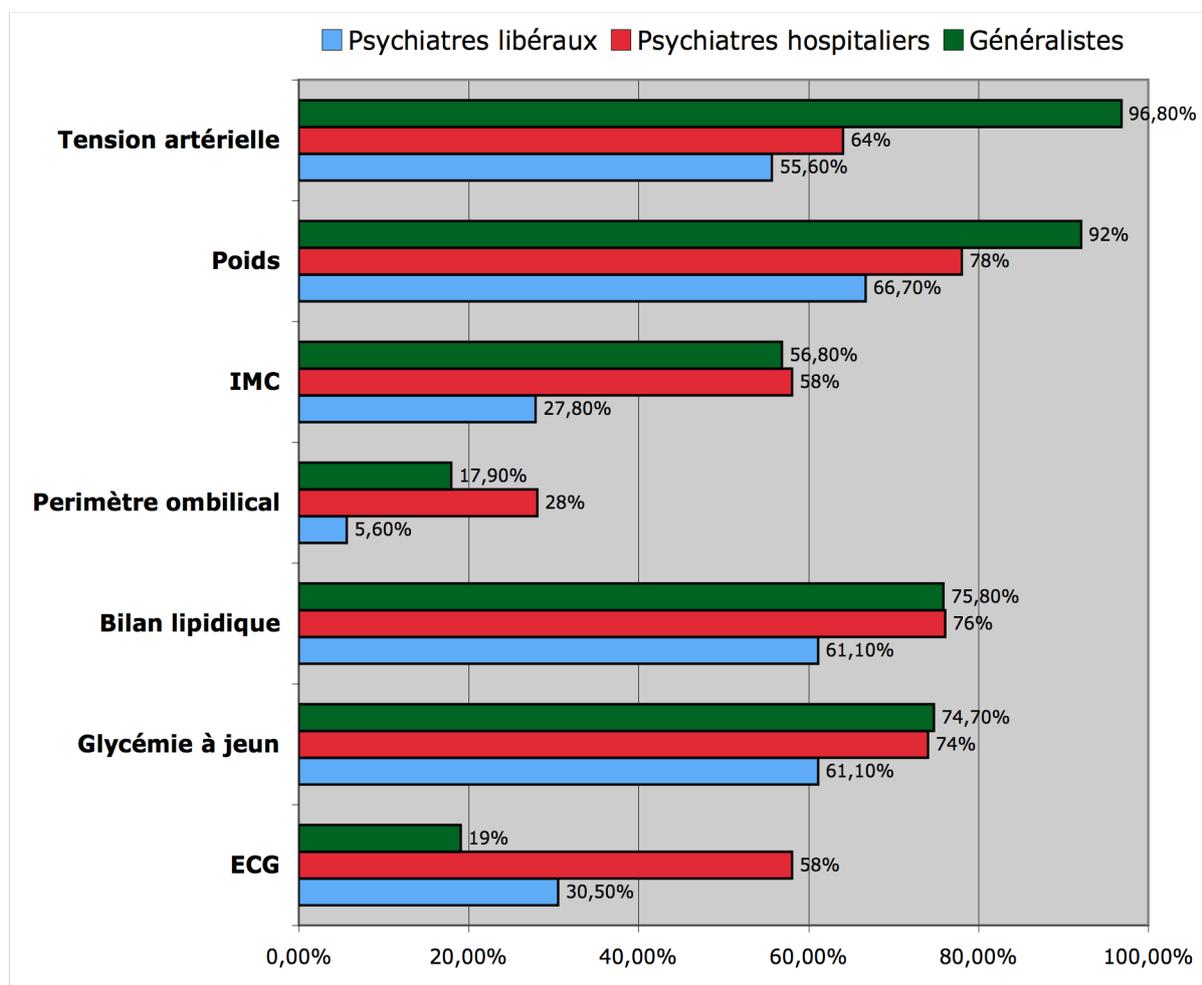
Les médecins généralistes étaient **36,2%** à pratiquer un ECG, **8,5%** à toujours le réaliser et **27,7%** en cas de présence de facteurs de risque cardiovasculaires (FDRCV).

Les PH étaient **76%** à pratiquer un ECG, **36%** à toujours le réaliser et **42%** en cas de FDRCV. Les PL étaient **50 %** à le pratiquer, **5,6%** à toujours le réaliser et **44,4%** en cas de FDRCV.

**Les psychiatres hospitaliers pratiquaient plus significativement un ECG que les généralistes** ( $p < 0,0001$ ) **et que les psychiatres libéraux** ( $p=0,0067$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre ces derniers ( $p=0,1328$ ).

## V.4 Contenu du suivi cardiométabolique

**Figure 11 : Contenu du suivi cardiométabolique selon les spécialités**



➤ Suivi de la tension artérielle (Q 9a) :

Les généralistes étaient **96,8%** à pratiquer un suivi de la tension artérielle, les psychiatres hospitaliers **64%** et les libéraux **55,6%**.

Ces différences étaient **significatives entre les généralistes et les psychiatres hospitaliers** ( $p < 0,0001$ ) et **les libéraux** ( $p < 0,0001$ ), mais pas entre ces derniers ( $p = 0,4294$ ).

➤ Suivi du poids (Q 9b) :

Les généralistes étaient **92%** à pratiquer un suivi du poids, les psychiatres hospitaliers **78%** et les libéraux **66,7%**.

Ces différences étaient **significatives entre les généralistes et les psychiatres hospitaliers** ( $p = 0,0213$ ) et **les libéraux** ( $p = 0,0004$ ), mais pas entre ces derniers ( $p = 0,2414$ ).

À noter que les psychiatres hospitaliers le suivaient « toujours » pour 40% d'entre eux, et donc plus significativement « toujours » que les libéraux ( $p=0,0164$ ).

Bien que les psychiatres semblent plus suivre le poids que la tension artérielle ces différences n'étaient pas significatives.

➤ Suivi du périmètre abdominal (Q 9c) :

Seulement **17,9%** des généralistes suivait le périmètre abdominal, **28%** des psychiatres hospitaliers et **5,6%** des psychiatres libéraux.

Ces différences n'étaient **pas significatives entre les généralistes et les psychiatres** ( $p=0.1583$ , PH et  $p=0.0734$  pour les PL) mais **l'étaient entre les psychiatres** ( $p=0.0083$ )

➤ Suivi de l'IMC (Q 9d) :

**56,8%** des généralistes ont déclaré suivre l'IMC de leurs patients, les psychiatres hospitaliers étaient **58%** et les psychiatres libéraux **27,8%**.

Les généralistes et les psychiatres hospitaliers pratiquaient significativement plus un suivi de l'IMC que les psychiatres libéraux (respectivement  $p=0.0029$  et  $p=0.0054$ ).

Ces différences n'étaient pas significatives entre les généralistes et les PH ( $p=0,893$ ).

➤ Suivi de la glycémie à jeun (Q 10a) :

Les généralistes étaient **74,7%** à pratiquer un suivi glycémique, les psychiatres hospitaliers **74%** et les psychiatres libéraux **61,1%**.

**Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives entre elles ( $p>0,05$ ).**

➤ Suivi du bilan lipidique (Q 10b) :

Les résultats sont similaires, les généralistes étaient **75,8%** à pratiquer un suivi du bilan lipidique, les psychiatres hospitaliers **76%** et les psychiatres libéraux **61,1%**

Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives entre elles ( $p>0,05$ ).

➤ Surveillance de l'ECG (Q 11) :

Les généralistes ne sont que **19%** à pratiquer un suivi de l'ECG, 4,21% tous les ans, 14,7% tous les deux ans et 19% à ne jamais le faire.

Les psychiatres hospitaliers sont **58%** à le pratiquer, 8% tous les ans, 50% tous les deux ans, 8% tous les ans et 4% à ne jamais le pratiquer.

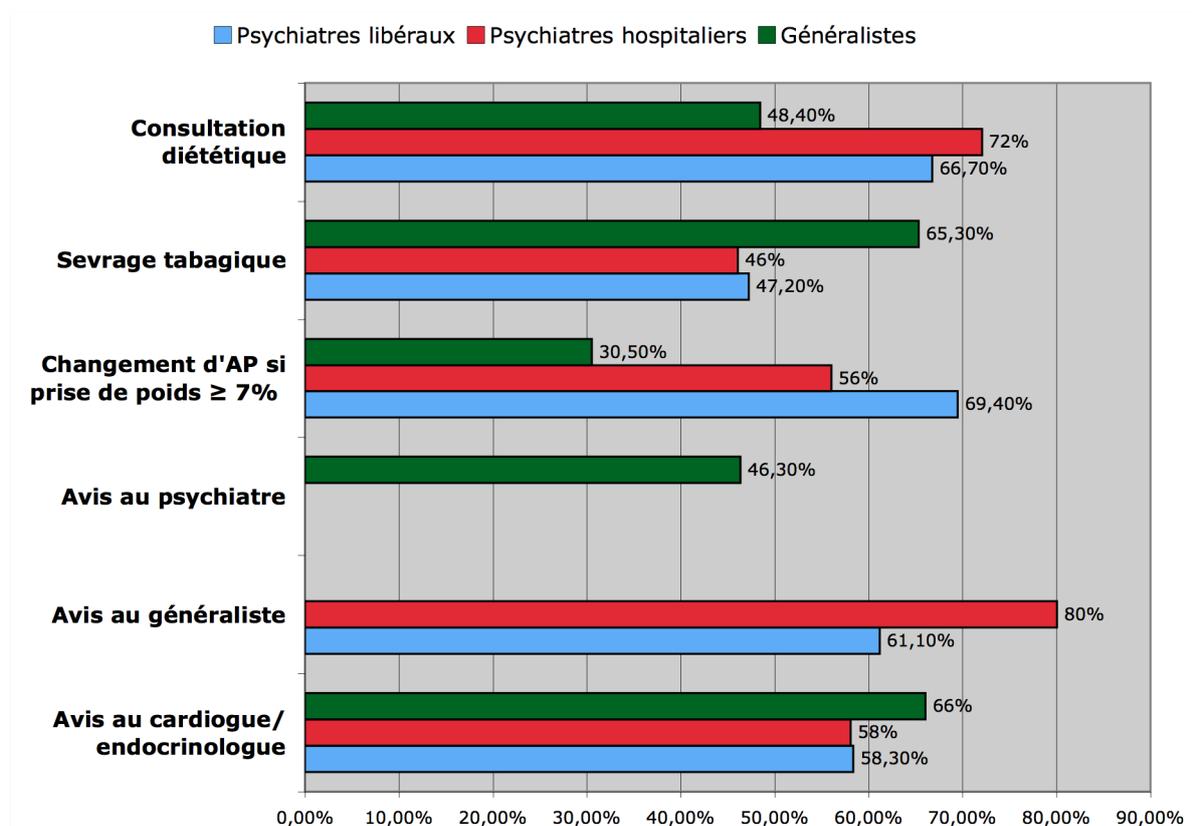
Les psychiatres libéraux sont **30,5%** à suivre l'ECG, 5,5% tous les ans, 25% tous les deux ans et 22,2% ne le suivent jamais.

**Les psychiatres hospitaliers pratiquaient plus significativement une surveillance ECG que les généralistes ( $p<0,0001$ ) et les psychiatres libéraux ( $p=0,0118$ ).** Il n'y a par contre pas été retrouvé de différence significative entre ces derniers ( $p=0,1531$ ).

Enfin, les généralistes et les PH pratiquaient **moins significativement d'ECG en suivi que lors du bilan pré-thérapeutique** ( $p=0,008$  et  $p=0,032$ ).

## V.5 Attitudes des médecins en cas d'anomalies

Figure 12 : Attitudes des médecins en présence ou lors d'apparition d'anomalies



➤ Consultation diététique en cas de surpoids (Q 12) :

Les généralistes étaient **48,4%** à proposer une consultation diététique en cas de surpoids, les psychiatres hospitaliers **72%** et les psychiatres libéraux **66,7%**.

**Les psychiatres hospitaliers proposaient plus significativement cette consultation que les généralistes (p=0,0065).** Il n'y avait pas d'autre différence statistique.

➤ Proposition d'un sevrage tabagique (Q 13) :

**65,3%** des généralistes proposaient une méthode pour arrêter le tabac, contre **46%** pour les psychiatres hospitaliers et **47,2%** pour les psychiatres libéraux.

**Ces différences étaient statistiquement significatives entre les généralistes et les psychiatres hospitaliers (p=0,0251).**

➤ Changement d'AP en cas de prise de poids ≥ 7% (Q 14) :

Les psychiatres libéraux étaient **69,4%** à changer le traitement en cas de prise de poids, les psychiatres hospitaliers **56%** et les généralistes **30,5%**.

**Les psychiatres modifiaient ainsi significativement plus le traitement en cas de prise de poids que les généralistes** ( $p < 0,0001$  pour les PL et  $p = 0,0028$  pour les PH).

Il n'a pas été retrouvé de différence statistique entre les PH et PL à ce sujet.

➤ Demande d'avis au psychiatre en cas d'apparition d'anomalie (Q 15) :

Les généralistes n'étaient que **46,3%** à demander au psychiatre son avis sur la modification du traitement en cas d'apparition d'anomalie significative, ils étaient 6,32% à toujours le faire, 40% à souvent le faire et 9,47% à ne jamais le faire.

➤ Demande d'avis au généraliste en cas d'apparition d'anomalie (Q 15) :

Les psychiatres hospitaliers étaient eux **80%** à déclarer discuter avec le médecin traitant de la conduite à tenir, 30% à toujours le faire et 50% à souvent le faire.

Les psychiatres libéraux étaient eux **61,1%**, 19,4% à toujours le faire, 41,6% à souvent le faire et 2,78% à ne jamais le faire.

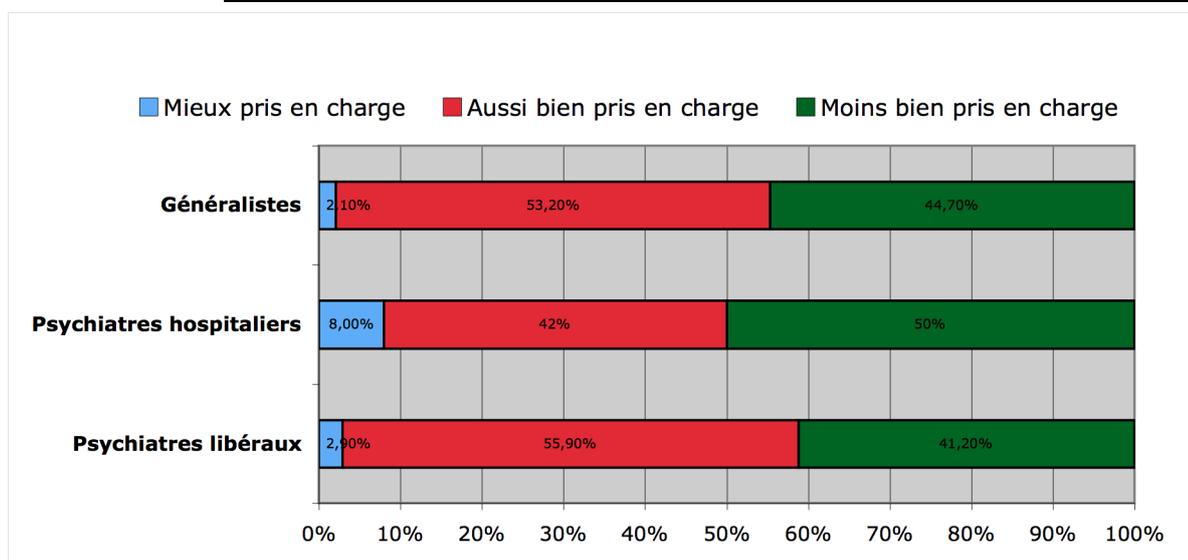
**La différence entre les réponses des PH et des généralistes était statistiquement significative** ( $p < 0,0001$ ), il n'y avait pas de différence entre les psychiatres. Les psychiatres hospitaliers semblaient donc plus communiquer avec les généralistes que ne le faisaient ces derniers, au regard de la conduite à tenir des effets dus au traitement.

➤ Demande d'avis au cardiologue / endocrinologue en cas d'apparition d'anomalie (Q 16) :

Les généralistes étaient **66%** à demander l'avis d'un cardiologue ou d'un endocrinologue en cas d'anomalie importante, les psychiatres hospitaliers **58%** et les libéraux **58,3%**. Il n'y a pas été noté de différence statistiquement significative ( $p > 0,05$ ).

## V.6 Avis sur la qualité de suivi et de prise en charge des patients

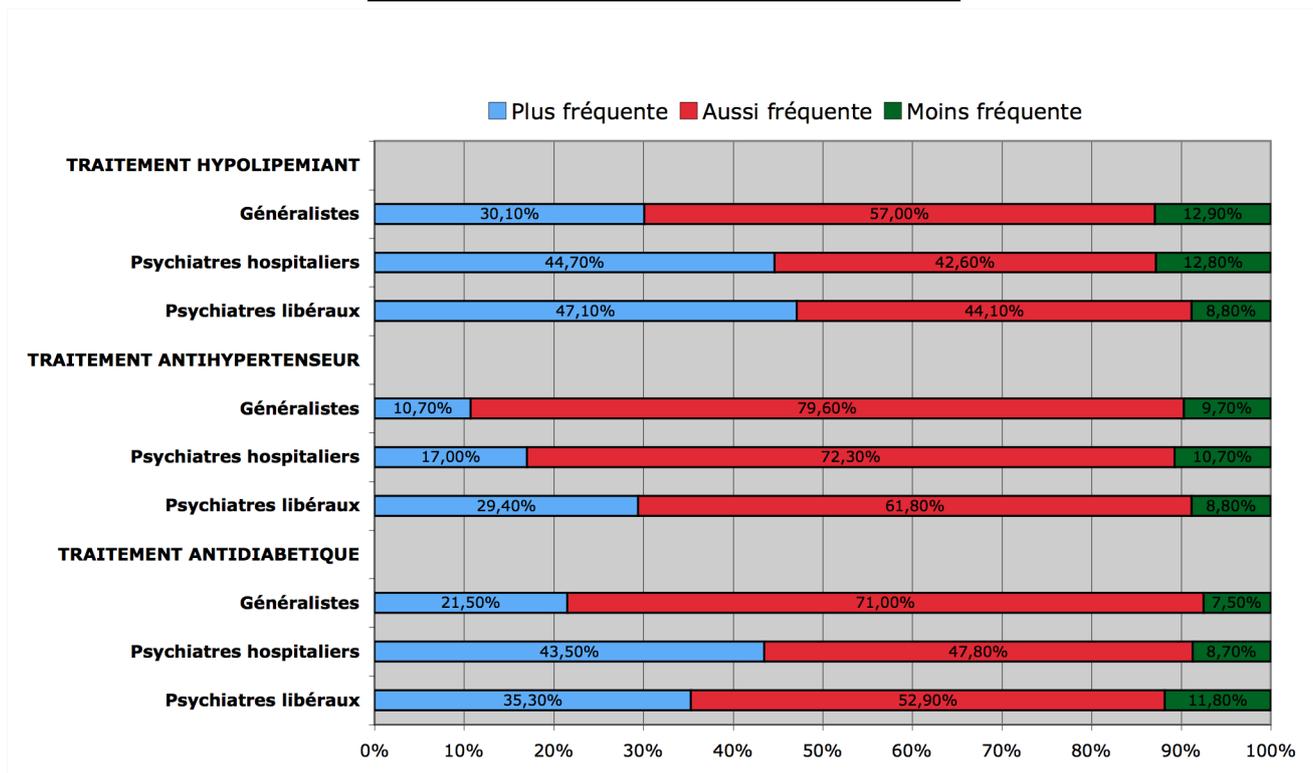
**Figure 13 : Avis sur la prise en charge globale du suivi cardiométabolique**



Les généralistes étaient **44,7%** à penser que les patients étaient moins bien pris en charge que la population générale en termes de suivi cardiométabolique. Les psychiatres hospitaliers étaient **50%** et les psychiatres libéraux **41,2%**.

Ces différences **n'étaient pas statistiquement significatives**.

**Figure 14 : Avis sur la fréquence d'instauration des traitements suivants en cas de nécessité (comparé à la population générale)**



➤ Fréquence d'instauration d'un traitement hypolipémiant en cas de nécessité (Q17a) :

Les généralistes étaient **30,11%** à penser l'instauration plus fréquente que dans la population générale et **57%** aussi fréquente.

Les PH étaient **44,7%** à la penser plus fréquente et **42 %** la jugeaient aussi fréquente.

Les PL étaient quant à eux **47,1%** à la penser plus fréquente et **44%** aussi fréquente.

Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives.

➤ Fréquence d'instauration d'un traitement antihypertenseur en cas de nécessité (Q17b) :

Les généralistes étaient **10,7 %** à penser l'instauration plus fréquente que dans la population générale et **79,6%** aussi fréquente.

Les PH l'estimaient plus fréquente pour **17 %** d'entre eux et **72%** aussi fréquente.

Les PL étaient quant à eux **29,4%** à la penser plus fréquente et **61,7 %** aussi fréquente.

Les différences entre PL et MG étaient statistiquement significatives (p=0,0105).

➤ Fréquence d'instauration d'un traitement antidiabétique en cas de nécessité (Q17c) :

Les généralistes étaient **21,5%** à penser l'instauration plus fréquente que dans la population générale et **71%** aussi fréquente.

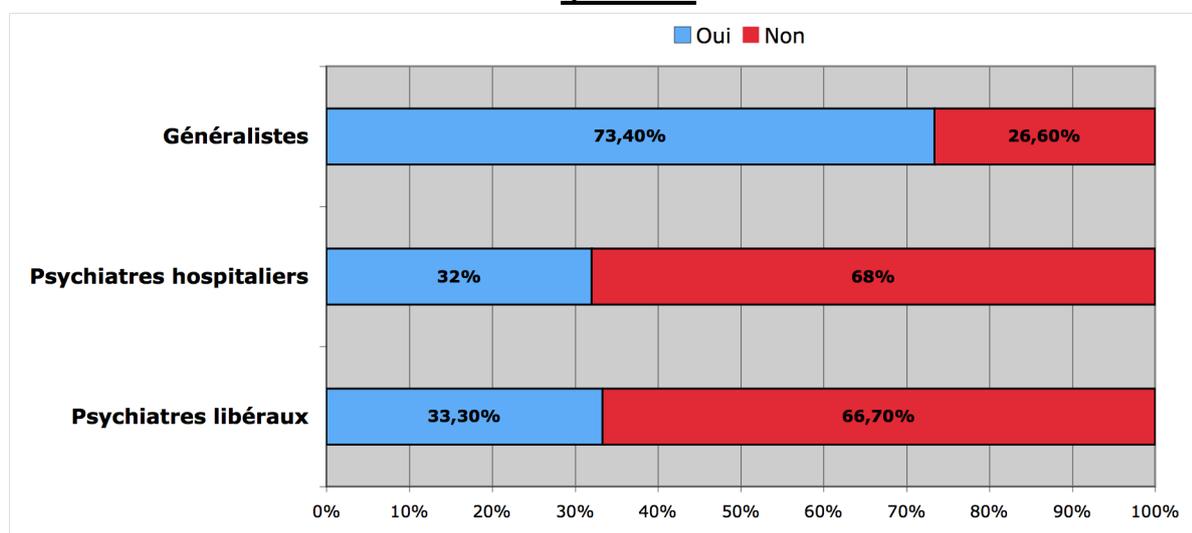
Les PH étaient **43,5%** à la penser plus fréquente et **47,8 %** la jugeaient aussi fréquente.

Les PL étaient **35,3 %** à la penser plus fréquente et **52,9 %** aussi fréquente.

Les psychiatres hospitaliers jugeaient **cette instauration significativement plus fréquente que les généralistes** ( $p= 0,007$ ).

## V.7 Sentiment d'isolement des médecins et ses relations

**Figure 15 : Sentiment d'isolement dans la prise en charge des patients en fonction des spécialités**



Les généralistes étaient **73,4%** à se sentir globalement isolés, contre **32%** chez les psychiatres hospitaliers et **33,3%** chez les psychiatres libéraux.

Ces différences étaient statistiquement significatives entre les généralistes et les psychiatres ( $p<0,0001$  pour les PH et les PL) mais pas entre les psychiatres.

À noter qu'ils étaient 17% à se sentir « tout à fait isolés » et 3,2% « pas du tout isolés ».

➤ Relations entre sentiment d'isolement des médecins, formations sur les effets secondaires, connaissance des recommandations, pratique d'un suivi cardiométabolique et difficulté à sa réalisation.

Il existait **une relation très nette entre l'isolement des médecins et le sentiment de formation pour les généralistes, les psychiatres hospitaliers et libéraux.**

En effet, 23,2% des généralistes se sentant isolés ont déclaré se sentir suffisamment formés sur ces traitements, alors qu'ils étaient 60% chez ceux ne se sentant pas isolés ( $p=$

0.0007). 68,7% des psychiatres hospitaliers qui sentaient isolés ont déclaré se sentir formés contre 94% pour ceux ne se sentant pas isolés ( $p=0,0273$ ). 50% des PL se sentant isolés ont déclaré se sentir formés contre 91,6% pour ceux ne se sentant pas isolés ( $p=0,0090$ ).

Il a aussi été retrouvé **une relation entre sentiment d'isolement et difficultés à réaliser un suivi cardiométabolique pour les généralistes et les psychiatres hospitaliers**. 53% des généralistes déclarant se sentir isolé ont répondu avoir des difficultés à réaliser un tel suivi contre 32% des médecins ne se sentant pas isolés ( $p=0,0404$ ). 81,2% des PH qui se sentaient isolés ont déclaré avoir des difficultés contre 35,3 de ceux ne se sentant pas isolés ( $p=0,0024$ ). Il n'a pas été retrouvé cette relation pour les psychiatres libéraux.

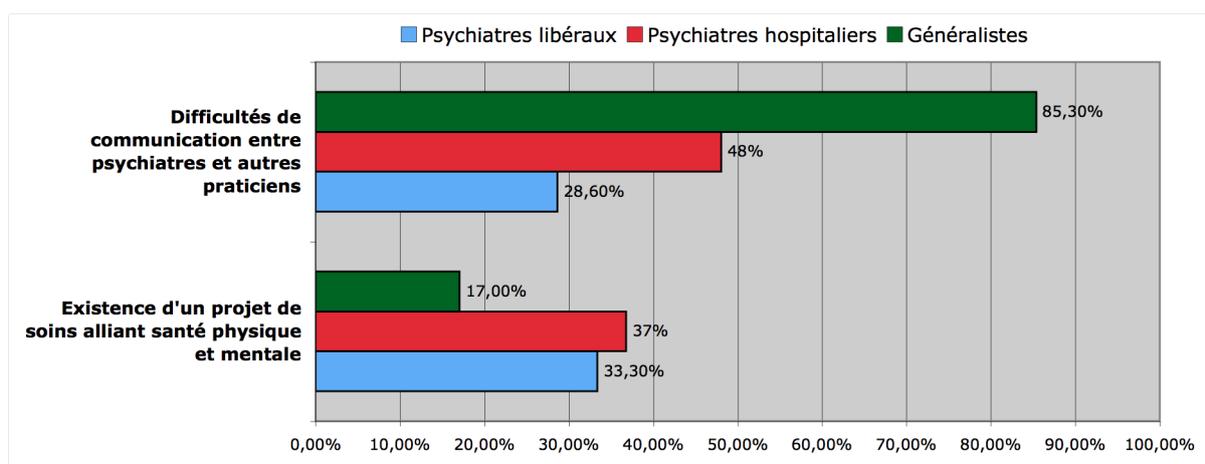
Il existait aussi **une relation entre sentiment d'isolement et communication des généralistes envers les psychiatres**. En effet seulement 37% des généralistes se sentant isolés ont déclaré discuter du traitement avec les psychiatres en cas d'apparition d'anomalie, contre 68% des généralistes ne se sentant pas isolés ( $p=0,0091$ ). Ceci n'a pas été mis en évidence pour la communication des PH et des PL vis-à-vis des généralistes.

Enfin, **cette relation a aussi été notée avec la perception de difficultés de communication avec les psychiatres par les généralistes**. Ceux se sentant isolés étaient 89% à éprouver des difficultés de communication avec les psychiatres alors qu'ils étaient 72% lorsqu'ils ne se sentaient pas isolés ( $P=0,0475$ ).

Il n'y a pas été retrouvé de relation entre l'isolement des médecins (MG, PH et PL) et la connaissance des recommandations ( $p>0,05$ ) ou la pratique d'un suivi cardiométabolique ( $p>0,05$ ).

## V.8 Difficultés de communication et existence d'un projet de soins

**Figure 16 : Difficultés de communication et existence d'un projet de soins**



### ➤ Avis sur les difficultés de communications entre les psychiatres et les autres praticiens

Les généralistes étaient **85,3%** à trouver qu'il existait des difficultés de communication avec les psychiatres. En revanche les PH n'étaient que **48%** à le penser et les PL **28,6%**.

Les différences étaient très significatives entre les généralistes et les psychiatres ( $p < 0,0001$  pour les PH et les PL) mais pas entre les psychiatres ( $p = 0,0719$ ).

Il existait aussi une **relation entre la perception de difficultés de communication avec les psychiatres et la difficulté à réaliser un suivi cardiométabolique**. 93% des généralistes déclarant avoir des difficultés estimaient qu'il y avait un problème de communication, alors qu'ils étaient 76% lorsqu'ils n'en éprouvaient pas ( $p = 0,00228$ ).

En revanche, il n'a pas été montré de relation évidente entre la perception de telles difficultés et le sentiment de formation sur les effets secondaires des traitements ( $p > 0,05$ ).

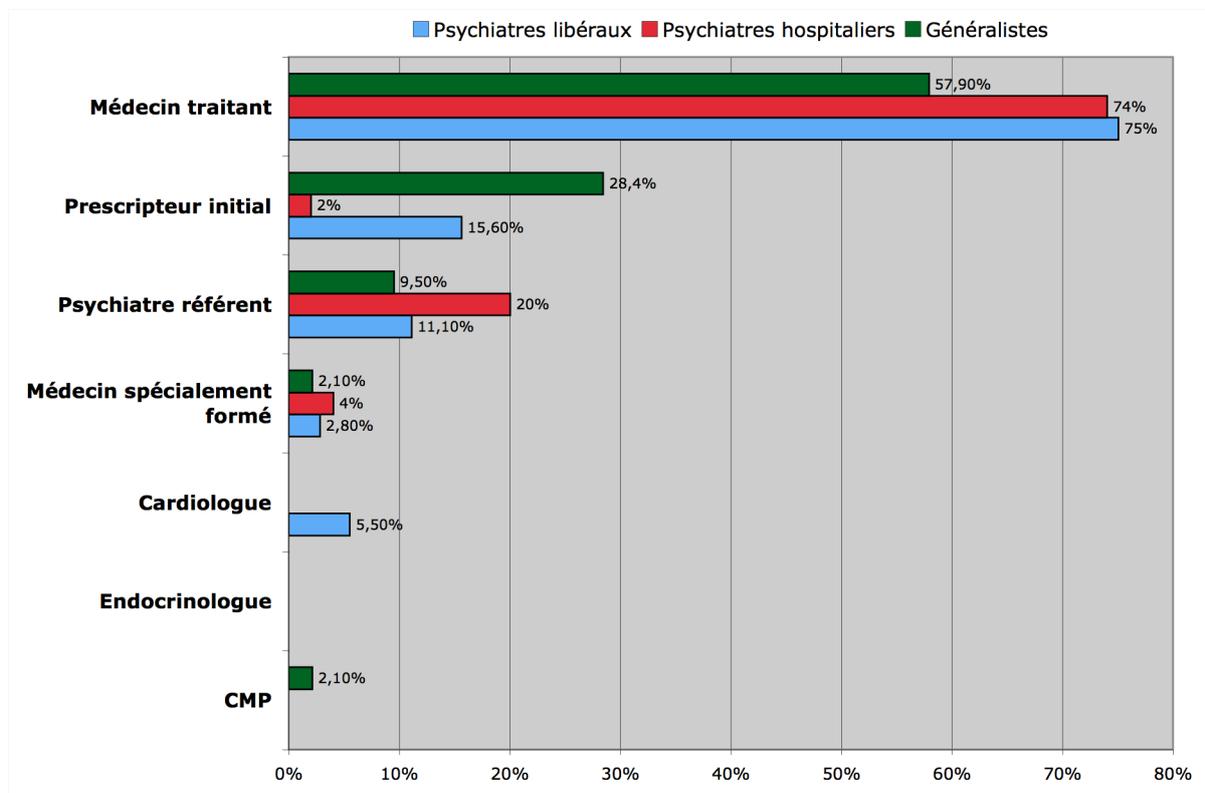
➤ Avis sur l'existence d'un projet de soins alliant santé physique et mentale (Q 23) :

Les généralistes étaient **17%** à penser qu'il existait un projet de soins pour ces patients, les psychiatres hospitaliers étaient **37%** et les libéraux **33%**.

Les généralistes pensaient donc moins significativement qu'il existait un tel projet de soins que les PH ( $p = 0.0085$ ) et les PL ( $p = 0.0487$ ).

### V.9 Définition de l'acteur principal du suivi cardiométabolique (Q 22)

**Figure 17 : Définition de l'acteur principal du suivi cardiométabolique**



Les généralistes étaient **57,9%** à penser que cela soit au médecin traitant de réaliser le suivi cardiométabolique, **28,4%** que ce soit au prescripteur initial et **9,5%** au psychiatre.

Les psychiatres hospitaliers étaient **74%** à penser que ce soit au médecin traitant, **2%** au prescripteur initial et **20%** au psychiatre référent.

Les psychiatres libéraux étaient **75%** à définir le médecin traitant comme acteur principal du suivi, **15,6%** le prescripteur initial et **11,1%** le psychiatre référent.

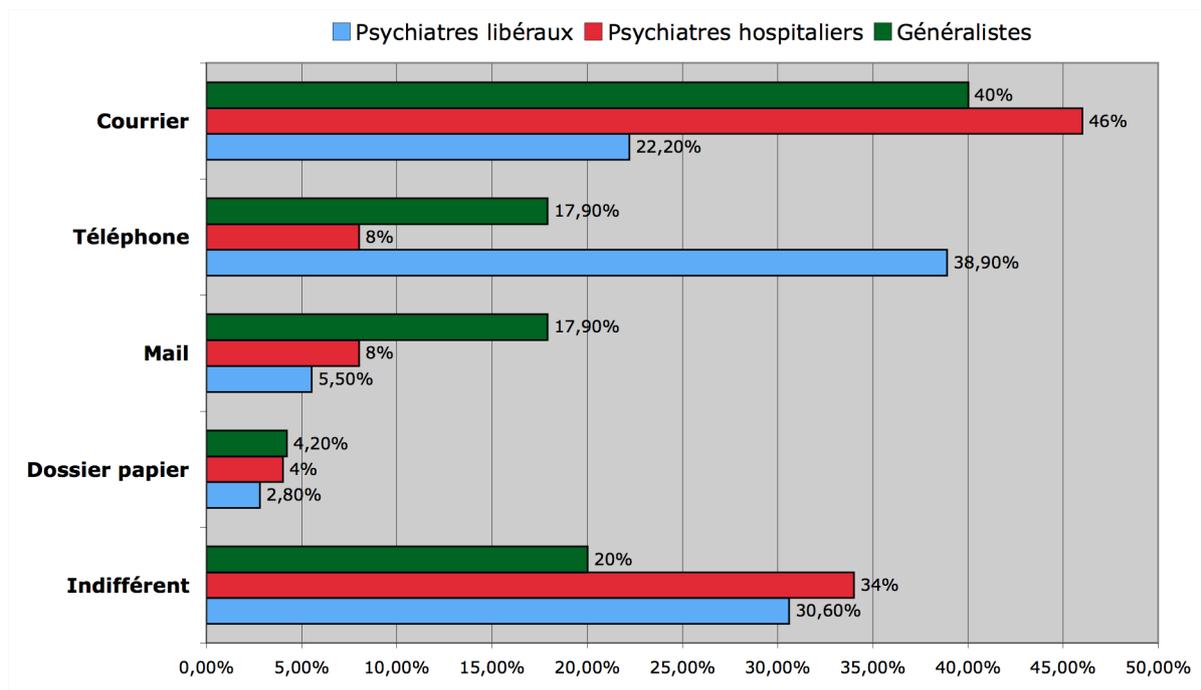
**Les réponses n'étaient pas significativement différentes pour le choix du médecin traitant comme acteur principal, quel que soit le type de praticien ( $p > 0,05$ ).**

En revanche **les généralistes** considéraient plus significativement que les PH et PL **que ce soit au prescripteur initial de s'assurer de la responsabilité de ce suivi** ( $p = 0,0001$  pour les PH et  $p = 0,0049$  pour les PL).

Il n'y a pas été noté d'autres différences significatives dans les réponses à ce sujet.

### V.10 Avis sur le mode de communication préférentiel

***Figure 18: Mode de communication préférentiel selon les spécialités***

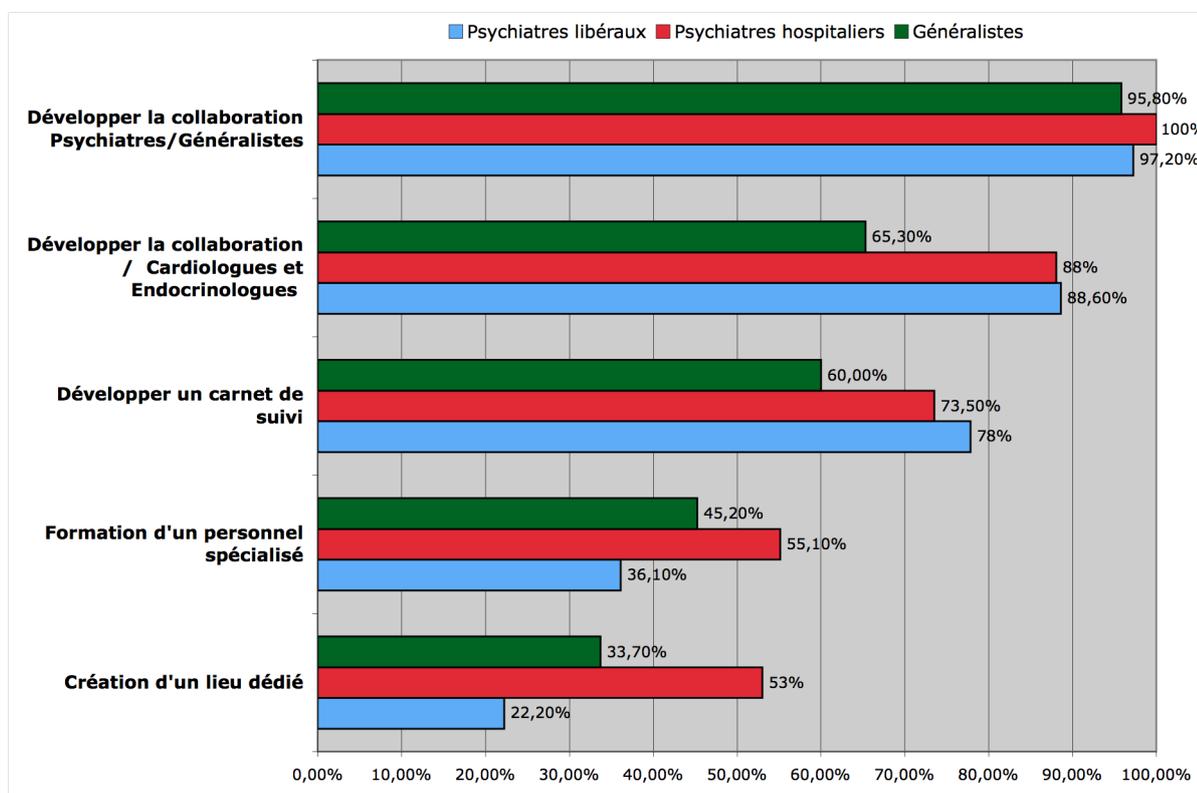


Les médecins généralistes étaient **40%** à déclarer préférer le courrier comme mode de communication, **17,9%** le téléphone et **17,9%** le mail. Les PH étaient **46%** à préférer le courrier, **8%** le téléphone et **8%** le mail. Les PL étaient eux **22,2%** à préférer le courrier, **38,9%** le téléphone et **5,5%** le mail.

Les psychiatres hospitaliers préféraient **plus significativement le courrier que les psychiatres libéraux** ( $p = 0,0243$ ) **qui eux préféraient plus volontiers le téléphone que leurs confrères hospitaliers** ( $p = 0,0005$ ) **et que les généralistes** ( $p = 0,0116$ ).

## V.11 Avis sur des propositions d'amélioration d'organisation du suivi

**Figure 19 : Avis sur des propositions d'amélioration d'organisation du suivi**



➤ Développement de la collaboration entre psychiatres et généralistes (Q 24) :

Les généralistes étaient **95,8%** à penser que développer cette collaboration était nécessaire. Les psychiatres hospitaliers **100%** et les psychiatres libéraux **97,2%**. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives.

➤ Développement de la collaboration avec les cardiologues et les endocrinologues (Q 25) :

Les généralistes étaient 65,3% à penser que développer cette collaboration était nécessaire. Les psychiatres hospitaliers étaient eux 88% et les libéraux 88,6%.

**Les psychiatres pensaient cette collaboration intéressante plus significativement que les généralistes** ( $p=0,0033$  pour les PH et  $p=0,0089$  pour les PL).

➤ Développement d'un carnet de suivi (Q 28) :

**60%** des généralistes ont jugé que cette proposition pouvait améliorer le suivi cardiométabolique des patients. Ils étaient **73,5%** des psychiatres hospitaliers et **78%** des psychiatres libéraux. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives ( $p>0,05$ ).

➤ Organisation d'un suivi par un personnel spécialement formé (Q29) :

Les généralistes ont été **45,2%** à penser qu'il soit nécessaire de former un personnel spécifique, les psychiatres hospitaliers étaient **55,1%** et les psychiatres libéraux **36,1%**. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives ( $p > 0,05$ ).

➤ Organisation d'un suivi dans un lieu dédié (Q30) :

Les généralistes ont été **33,7%** à juger qu'il était nécessaire d'organiser ce suivi dans un lieu spécifiquement dédié, les psychiatres hospitaliers étaient **53%** et les psychiatres libéraux **22,2%**. Les psychiatres hospitaliers ont plus significativement choisi cette proposition.

## *V.12 Résultats des propositions et des commentaires libres*

La transcription de l'ensemble des propositions des commentaires des médecins est reproduite dans son intégralité en [annexe 13].

### *V.12.1 Propositions et commentaires des généralistes*

30% des généralistes ont rédigé un commentaire ou une proposition (26 réponses)

Plus d'un tiers des réponses faisait état des **difficultés d'accès ou de communication** avec les psychiatres ou de la nécessité de développer une collaboration plus efficace (10 réponses sur 26).

Six médecins pensaient qu'une **formation et une sensibilisation** des généralistes étaient nécessaires.

Trois médecins estimaient que les psychiatres ne prenaient pas assez en considération la problématique cardiométabolique.

Six des réponses considéraient que **le suivi cardiométabolique incombait au médecin traitant** mais trois médecins estimaient que la prescription initiale du traitement revenait au psychiatre.

Trois des médecins estimaient la difficulté d'accès au psychiatre comme la conséquence d'un **déficit numérique** et deux d'entre eux, que le **manque de temps** participait pleinement à cette situation.

Quatre réponses rappelaient **la problématique de l'observance** et la crainte d'une baisse de celle-ci en cas d'informations et de prise en charge des effets secondaires.

Trois médecins ont proposé la formation d'un personnel paramédical pour assurer ce suivi, dont 2 d'entre eux par une infirmière ASALEE (Action de santé libérale en équipe).

Un médecin estimait que ce suivi était surtout difficile pour les patients de moins de 55 ans, mais qu'après il était comparable à la population générale. Ce même médecin rappelait la **problématique du souhait de confidentialité** vis-à-vis de la maladie psychiatrique.

Un médecin rappelait la nécessité d'un suivi somatique identique pour les patients traités comme pour la population générale, même si cela peut s'avérer difficile.

Enfin, un médecin a jugé les propositions 29 et 30 stigmatisantes et s'est refusé à vouloir réagir à un problème complexe par une réponse unique. En revanche un autre médecin a trouvé ces mêmes propositions très intéressantes.

### **V.12.2 Propositions et commentaires des psychiatres hospitaliers**

30% des PH ont rédigé un commentaire ou une proposition, soit 15 réponses.

Six de ces médecins ont rappelé la spécificité de la médecine hospitalière où la prise en charge est **facilitée par le recours à un médecin somaticien**.

Cinq d'entre eux ont évoqué **les difficultés à établir des liens avec la médecine de ville** ou à y faire adhérer leurs patients. Quatre parmi ceux-ci ont rappelé que **peu de patients étaient suivis par un médecin traitant**.

Deux médecins ont mentionné **les conséquences potentiellement néfastes sur l'observance du traitement antipsychotiques**.

Un médecin a abordé la difficulté à faire le point à la phase aiguë avant l'instauration du traitement, un autre la nécessité de ne pas multiplier les intervenants.

Enfin, un médecin a proposé une **évaluation des pratiques professionnelles (EPP) sur le syndrome métabolique** et un autre des **ateliers d'éducation thérapeutique**.

### **V.12.3 Propositions et commentaires des psychiatres libéraux**

Dix psychiatres ont émis des commentaires ou des propositions, soit près de 30%.

Trois médecins ont déclaré se préoccuper essentiellement de la part psychique, l'un par **manque de temps**, l'autre par **l'urgence de la situation** et le dernier par **manque de compétence dans le domaine somatique**.

Deux médecins ont rappelé la nécessité de **responsabiliser les patients**, un psychiatre a préconisé de **développer la collaboration** entre les différents professionnels.

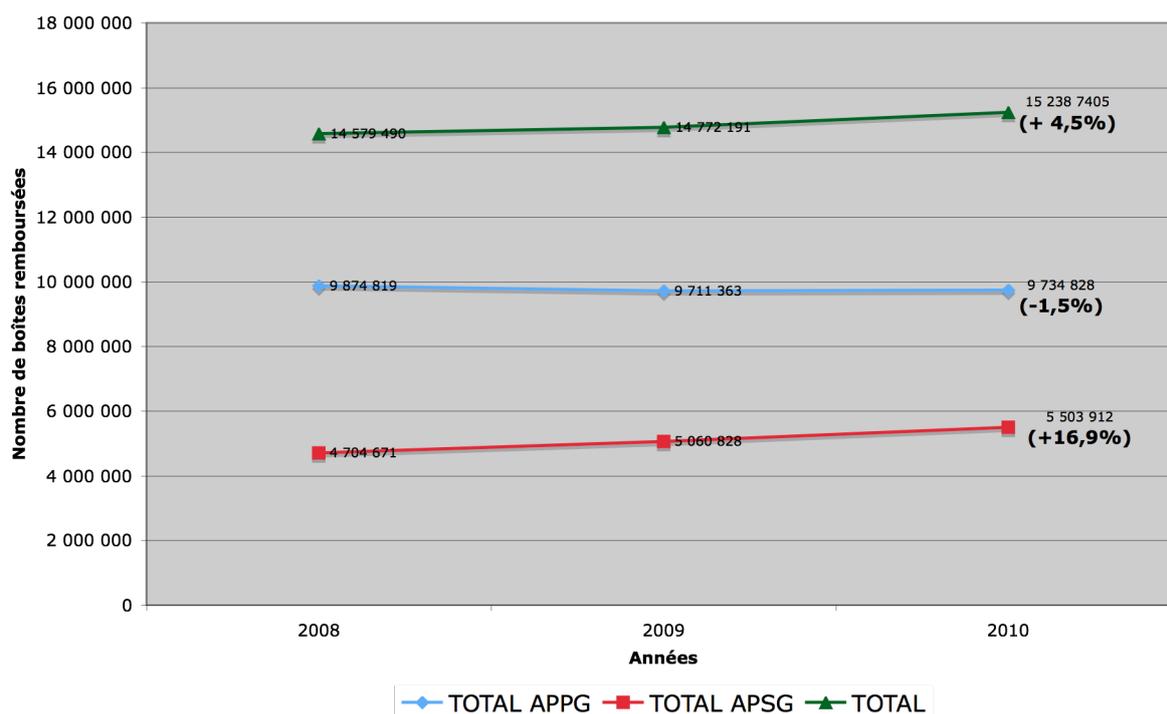
Un médecin a évoqué des **difficultés de communication entre la psychiatrie hospitalière et les autres spécialités somatiques**, mais que ce n'était pas le cas en libéral.

Enfin, un médecin a proposé **l'éventualité d'une rémunération de la part « communication-échange »**.

## V.13 Nombres de boîtes d'AP remboursées en France ( 2008 et 2010)

### V.13.1 Données globales

Figure 20 : Nombres de boîtes d'AP remboursées en France entre 2008 et 2010



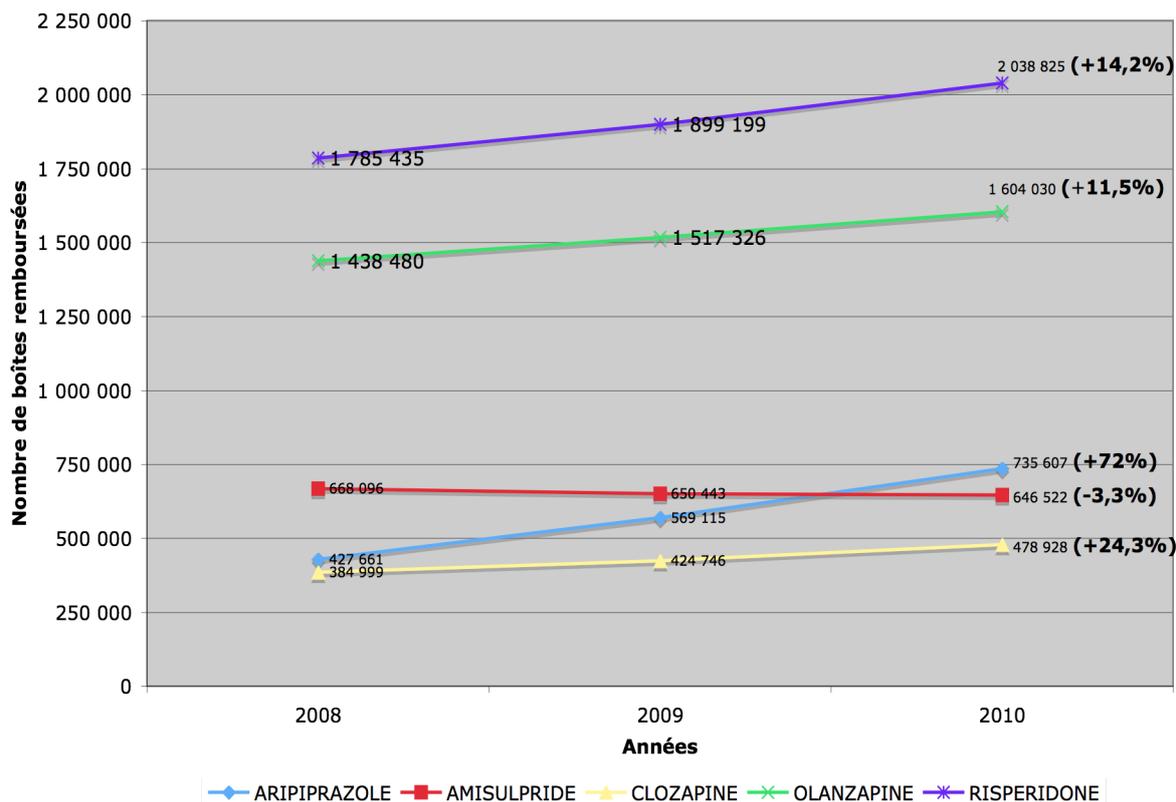
On note une augmentation globale de la consommation d'antipsychotiques (+ 4,5 %).

Elle est uniquement due à l'augmentation d'utilisation des APSG (+ 16,9 %).

On note en effet un recul de la consommation d'APPG entre ces deux périodes (- 1,5%)

### V.13.2 Données concernant les APSG :

***Figure 21: Nombres de boîtes d'APSG remboursées en France entre 2008 et 2010***



En 2010 la rispéridone et l'olanzapine étaient les molécules les plus largement utilisées, représentant à elles deux plus de 66 % du remboursement des APSG, avec respectivement 37% et 29,1 % des boîtes remboursées.

Leur consommation a augmenté entre 2008 et 2010 avec un nombre de boîtes remboursées de + 14,2 % pour la rispéridone et de + 11,5 % pour l'olanzapine.

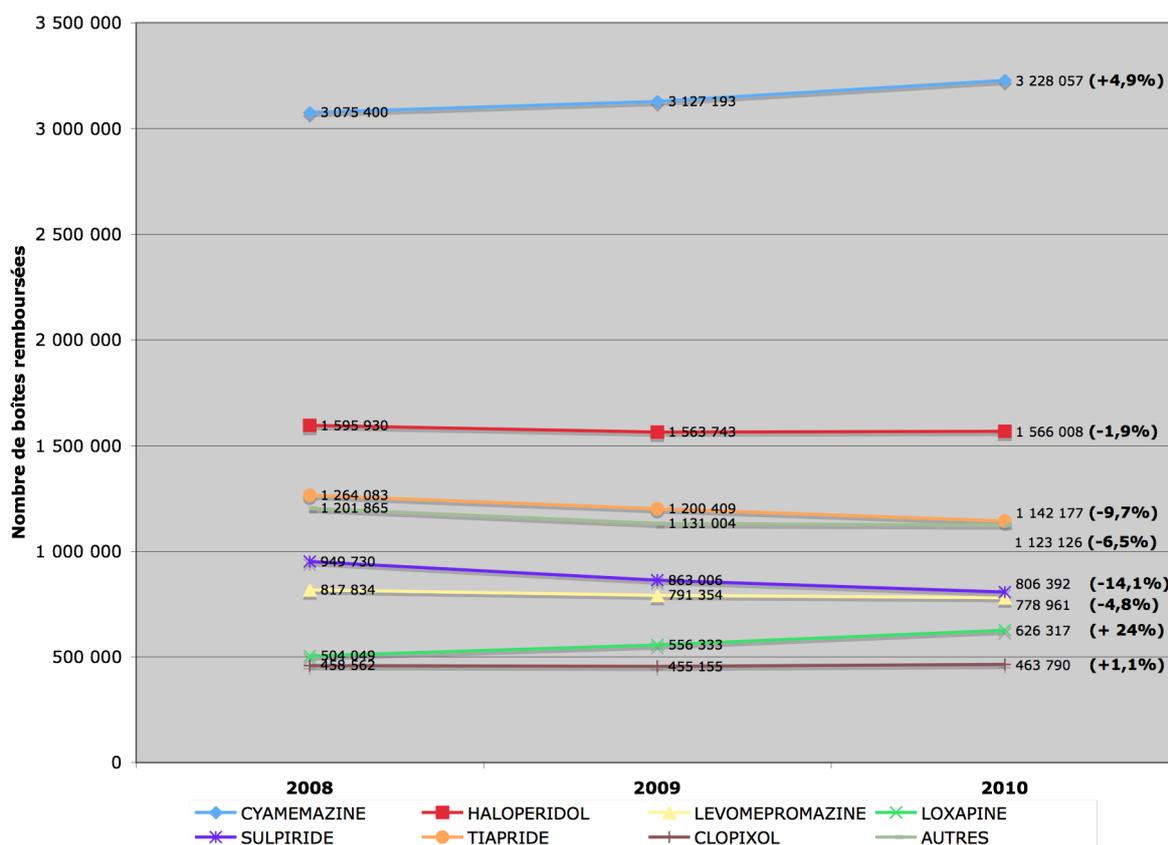
L'augmentation la plus importante concerne l'aripiprazole avec une augmentation de 72 % entre ces deux périodes.

La clozapine a quant à elle vu son nombre de boîtes remboursées augmenter de 24,3%.

Enfin, on remarque une baisse notable de l'utilisation de l'amisulpride avec - 3,3% de boîtes remboursées.

### V.13.3 Données concernant les APPG :

**Figure 22: Nombres de boîtes d'APPG remboursées en France entre 2008 et 2010**



Pour les APPG ce sont la cyamémazine et l'halopéridol qui étaient les molécules les plus largement utilisées en 2010.

Elles représentent à elles deux, plus de 49 % du remboursement total des APPG, avec respectivement 33,1% et 16 % des boîtes remboursées.

Là où on peut noter une augmentation de + 4,9 % pour la cyamémazine, on remarque en revanche que la consommation d'halopéridol semble stagner entre ces deux périodes (-1,9%).

Le nombre de boîtes de tiapride diminue lui de 9,7%, de même que celles de sulpiride (-14,1 %) ainsi que celles de lévomépromazine (-4,8 %).

Enfin la loxapine voit son nombre de boîtes remboursées augmenter de 24,2% tandis que le clopixol a plutôt une tendance à stagner (+ 1,1 %).

## VI. DISCUSSION

### VI.1 Chiffres de remboursements de la CNAMTS et utilisation des AP

Tout d'abord, les chiffres mentionnés au chapitre précédent correspondent **aux données de remboursement des traitements délivrés par les pharmacies de ville**. Ils n'intègrent pas les AP délivrés par les pharmacies à l'usage des hôpitaux, qui peuvent d'ailleurs fournir aussi d'autres institutions (EHPAD, maisons d'accueil spécialisées etc.).

Par ailleurs, ces données concernent les patients affiliés au régime général et n'intègrent pas les assurés affiliés au régime des travailleurs indépendants ou agricoles. Néanmoins, 86% de la population protégée en France est affiliée au régime général (source : CNAMTS), ces données nous paraissent donc **bien refléter les tendances globales d'utilisation ambulatoires des AP en dans notre pays**. Pour avoir une idée plus précise de la consommation globale (ambulatoire et hospitalière) des antipsychotiques en France, il aurait été préférable de bénéficier directement de données de vente des laboratoires.

Gasquet publiait en 2007 un article sur l'utilisation des AP en France [71]. À partir des données de l'AFSSAPS, il notait une relative stabilité, voire une baisse, de l'évolution des ventes de neuroleptiques entre 1990 et 2003 (de 23 à 22 millions de boîtes vendues). Cette différence d'environ 7 millions de boîtes avec nos résultats pourrait correspondre aux traitements délivrés aux patients hospitalisés, en institution publique ou sous le régime des travailleurs indépendants et agricoles.

Nos résultats **confirment donc l'hypothèse d'une utilisation croissante des molécules de seconde génération en France**, bien que celles de première génération soient encore largement prévalentes.

Les trois molécules les plus prescrites étaient en 2008 : la cyamémazine, la rispéridone et l'halopéridol ; mais **en 2010 l'olanzapine a devancé l'halopéridol en nombre de boîtes remboursées**, certainement par la meilleure tolérance neurologique de ce traitement plus récent.

Actuellement la proportion de remboursement en ville des APPG serait donc de 63,8% et celle des APSG de 32,8%. Ce profil de prescription est vraiment différent de celui des Etats-Unis (Alexander et al., 2011) [7] où les molécules de seconde génération sont nettement plus utilisées (voir *Figure 3*).

On remarque que les deux APPG les plus utilisés, la cyamémazine (33,1%) et l'halopéridol (16%) sont ceux qui ont également une AMM dans les troubles anxieux résistants et dans les épisodes dépressifs en association temporaire avec un antidépresseur (pour la cyamémazine). Comme on sait que les prévalences de ces pathologies sont particulièrement élevées en France (Kovess et al., 2004) [109], on peut s'interroger sur la possibilité d'une utilisation fréquente dans ces indications. L'étude du Dr Gignoux Froment a confirmé cette hypothèse auprès des généralistes des Hauts-de-Seine en 2009 [72]. Ils n'instauraient que rarement un traitement AP (17% régulièrement), mais les trois molécules

qu'ils utilisaient le plus étaient le Risperdal® (61%) l'Haldol® (59%) et le Tercian® (58%). Par ailleurs, les pathologies psychiatriques pour lesquelles ils les utilisaient étaient : les troubles anxieux (59%), la dépression (58%), les troubles bipolaires (47%), les bouffées délirantes aiguës (38%) puis la schizophrénie (23%). La thèse des Dr Simand et Windey (2012) [174] a confirmé ces résultats dans la région grenobloise, les généralistes prescrivait plus volontiers de la rispéridone ou de la cyamémazine. Les psychiatres avaient en revanche des habitudes de prescriptions plus réparties entre les molécules.

Nous pouvons faire le lien entre ces résultats et les nôtres et s'interroger sur l'éventualité **d'une utilisation fréquente hors AMM par les généralistes, particulièrement pour la rispéridone et les molécules de première génération**. Par exemple en première intention sur de longues durées dans les troubles anxieux et dépressifs.

Cette différence avec le profil de prescription américain, peut aussi s'expliquer par un enthousiasme plus réservé à l'utilisation de nouvelles molécules, par de plus grandes réticences aux changements d'habitudes des médecins, par la suspicion qu'a pu déclencher la mise en exergue de ces effets métaboliques ainsi que par un lobbying moins pressant de l'industrie pharmaceutique.

Il faut se réjouir que **la plus grande progression concerne l'aripiprazole (+72%)** qui est la molécule **la moins inductrice d'effets cardiométaboliques**. Cette progression est certainement liée à sa moindre toxicité. Elle ne correspond cependant qu'à la troisième molécule de seconde génération utilisée (13,3%), **loin derrière l'olanzapine (29,1%) et la rispéridone (37%)**. **L'utilisation croissante de l'olanzapine** est préoccupante car c'est le traitement qui apparaît comme le plus dangereux au plan métabolique.

On peut alors s'interroger sur la **nature du traitement prescrit en première intention**. Dans une méta-analyse parue dans le Lancet (Leucht et al., 2009) [120], la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone et l'amisulpride avaient **une efficacité supérieure** aux APPG, à l'aripiprazole ainsi qu'à la quétiapine sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie. Dans une autre méta-analyse (Komossa et al., 2009) [108] l'aripiprazole était moins efficace que l'olanzapine, quoique mieux tolérée au plan métabolique et autant efficace que la rispéridone en étant mieux toléré au plan neurologique et de l'élévation du QTc.

La rispéridone apparaît comme une molécule aussi efficace que l'olanzapine avec moins d'effets métaboliques et, au moins autant, voire plus efficace, que l'aripiprazole. On comprend qu'elle soit **la plus utilisée des molécules de seconde génération**. L'utilisation de la clozapine a augmenté de 24,3% mais elle reste toujours la moins prescrite des molécules de seconde génération. Son indication réservée au traitement des schizophrénies résistantes paraît donc suivie. Elle est la plus efficace sur les symptômes de la schizophrénie, mais est aussi très mal tolérée au plan hématologique.

Les recommandations françaises ne préconisent pas pour le moment d'utiliser un AP plutôt qu'un autre en première intention dans les troubles psychotiques chroniques [90]. Elles pourraient cependant s'inspirer des recommandations américaines **PORT qui ne préconisent pas l'utilisation de l'olanzapine en première intention** en raison de ses effets métaboliques (Buchanan et al., 2009) [28]. On pourrait envisager de ne l'utiliser qu'en cas d'échec des traitements moins délétères et proposer l'essai en premier lieu du traitement le mieux toléré sur ce plan: l'aripiprazole. Il serait dommageable de se priver de l'éventualité d'une efficacité suffisante avec le minimum d'effets indésirables, surtout sur de longues périodes.

## VI.2 Résultats de l'enquête

### ➤ Représentativité de la population :

Les données démographiques de l'atlas régional du CNOM de 2011 [37] montraient que **70 %** des médecins généralistes libéraux et mixtes de la région étaient des hommes, ce qui correspond exactement aux résultats de l'enquête (70,5%, IC 95% : 61-79,6). Les psychiatres étaient répartis en **38%** de femmes et **62%** d'hommes. Notre enquête a trouvé un résultat de 57% (IC 95% : 46,5-67,3) donc en adéquation.

**Nos échantillons de psychiatres et de généralistes sont donc représentatifs des médecins de la région** en ce qui concerne leur sexe.

Par ailleurs, en 2011, l'âge moyen des généralistes était de **53 ans**, et 20% étaient âgés de moins de 45 ans. L'âge moyen des psychiatres était de **55 ans** et 8% étaient âgés de moins de 45 ans en 2011. Nos résultats montraient que les généralistes étaient 18,9% à exercer depuis moins de dix ans, (IC 95% : 11,1- 26,7) et les psychiatres 5,8% (IC 95% : 0,9 - 10,7). Si on associe un âge de moins de 45 ans à une durée d'exercice de moins de 10 ans, **nos échantillons sont aussi représentatifs concernant l'âge** (ce dernier n'a pas été demandé directement pour des raisons de confidentialité).

### ➤ Taux de réponse

Le taux de réponse obtenu dans notre enquête a été de 60,3%. Ce résultat élevé peut s'expliquer par le fait que nous ayons interrogé des médecins n'exerçant **pas exclusivement en milieu urbain** (Gignoux-Froment : Hauts-de-Seine, Simand et Windey : agglomération de Grenoble) où la problématique des patients psychotiques y est rendue plus difficile par l'éloignement des structures et des spécialistes. Les médecins peuvent être plus souvent confrontés à des difficultés et concernés par cette problématique.

### ➤ Réponses aux questions générales

Les psychiatres sont bien formés sur les effets indésirables des traitements et bien informés des recommandations. En revanche, le très faible taux de connaissance de ces recommandations (13,8%) par les généralistes témoigne de **leur insuffisance flagrante de sensibilisation à ce sujet**. Par ailleurs, le faible sentiment de formation sur les AP et leurs effets secondaires (32,3%) est très insuffisant comparé à la forte prévalence des troubles psychiatriques en médecine générale (Labarthe, 2004) [113]. Il est donc nécessaire **de former les généralistes** et de **renforcer la communication** entre les praticiens. Particulièrement dans le sens psychiatre → médecin traitant afin de **favoriser le transfert de connaissance**.

Les psychiatres hospitaliers ont déclaré plus significativement pratiquer un suivi spécifique que leurs confrères libéraux et généralistes. Ceci s'explique par une plus grande

connaissance des recommandations que les généralistes et **une plus grande facilité à réaliser les examens complémentaires que les psychiatres libéraux.**

En revanche, nous avons été surpris de la réponse des psychiatres libéraux qui ont été **très peu à déclarer avoir des difficultés à réaliser ce suivi** (16,7%). Nous avons supposé qu'ils auraient ressenti au moins autant, si ce n'est plus de difficultés que les hospitaliers. Ils pratiquent en effet le suivi le moins complet. Est-ce donc qu'ils considèrent ne pas en avoir la responsabilité ?

### ➤ Contenu du bilan pré-thérapeutique

La recherche des antécédents, des comorbidités et l'évaluation du mode de vie (sédentarité, tabagisme, alcoolisme, toxicomanie) était satisfaisante (>80%) sans différences notables entre les praticiens.

L'information délivrée au patient sur la possibilité d'apparition d'effets métaboliques ou de prise de poids est fréquente pour les psychiatres ( $\geq 86\%$ ), ce qui est une très bonne chose. Elle permet d'impliquer le patient ou sa famille dans la décision du type de traitement, dans le suivi de l'apparition des troubles et va surtout **à l'encontre de la fausse idée d'un intérêt sur l'observance à vouloir omettre de les évoquer.**

Les généralistes pratiquent plus volontiers un examen clinique que les psychiatres (94%). Le manque d'habitude, de compétences, de matériel et d'intérêts perçus à le réaliser sont des causes évidentes à cette différence. Les psychiatres évoquent aussi la crainte des mécanismes transférentiels favorisés par le rapprochement physique. Les patients sont aussi souvent réticents à se laisser examiner, il serait préjudiciable qu'ils perdent une confiance qui a pu être longue à mettre en place.

Les psychiatres hospitaliers pratiquaient plus fréquemment les examens du bilan pré-thérapeutique (biologie 76% et ECG 78%). En secteur libéral, les psychiatres ont sûrement plus de difficultés à le réaliser qu'en milieu hospitalier. **Selon l'état d'agitation du patient**, il peut aussi s'avérer compliqué et n'est alors pas la priorité.

**Le bilan pré-thérapeutique réalisé par les généralistes est insuffisant**, avec seulement 56% de réalisation de bilan biologique et surtout une très faible proportion de réalisation d'ECG (36,2%). Ils sont cependant **moins souvent à l'origine de l'instauration de ces traitements que les psychiatres.** Dans l'étude du Dr Gignoux [72], ils étaient 31% à ne jamais en instaurer, 31% exceptionnellement, 26% occasionnellement et seulement 17% à le faire régulièrement ce qui participe à la méconnaissance des recommandations. Ils **ne disposent aussi pas toujours d'un ECG**, même si ils étaient 84% à en posséder en 2004 [123]. On peut aussi s'interroger sur **leurs capacités à mesurer correctement le QTc** dont la technique est difficile, nous n'avons pas trouvé de données précises à ce sujet.

En psychiatrie libérale, on remarque un faible recours à l'examen clinique (13,9%), à la réalisation d'un bilan biologique (41,7%) ou à un ECG (50%). Ceci est préoccupant car ils déclarent bien connaître les recommandations (77,8%), les effets indésirables (77,8%) et ne pas ressentir de difficultés à réaliser ce suivi (83,3%). Considèrent-ils qu'il n'est pas nécessaire ou que ce ne soit pas à eux de s'en occuper ? **La responsabilité de ce bilan**

**préthérapeutique incombe pourtant de fait à l'initiateur du traitement**, ne pouvant par définition pas se faire à posteriori. Ces résultats témoignent de la **nécessité pour ces spécialistes de se rapprocher d'un médecin généraliste ou d'un cardiologue** afin de s'assurer d'une utilisation des traitements avec un maximum de sécurité.

➤ **Contenu du suivi cardiométabolique**

Les généralistes surveillent **plus significativement le poids et la TA**. La pratique du bilan lipidique et glucidique semble se généraliser (MG et PH  $\geq$  74% ; PL 61%) mais pas celle de l'ECG surtout pour les généralistes (19%) et les PL (30%). Ici encore la méconnaissance des recommandations est l'explication la plus évidente pour les généralistes, et la difficulté à son accès celle des psychiatres libéraux. Les médecins pratiquaient moins significativement d'ECG en suivi que lors du bilan pré-thérapeutique. Ils le jugent peut-être moins nécessaire car ne dépistant pas les syndromes du QT long congénitaux.

**La nécessité de surveiller le poids s'est améliorée pour les psychiatres libéraux** depuis l'enquête EPIONE où seulement 48% s'en préoccupaient (Rouillon et al., 2008) [161]. Dans notre étude, les psychiatres sont plus de 60% à réaliser ou faire réaliser un suivi du poids, du bilan glucidique et du bilan lipidique, ce qui bien qu'encore insuffisant apparaît comme une amélioration. Il est possible qu'elle soit une conséquence bénéfique de la parution des recommandations de l'AFSSAPS

En revanche **nos résultats sont semblables pour les généralistes à ceux de 2008** de la thèse du Dr Gignoux Froment [72] : suivi de la TA 94%, du poids 80%, de l'IMC 54%, du périmètre abdominal 26%, de la glycémie 75%, du bilan lipidique 73%. Ceci témoigne de l'absence d'effets sur leurs pratiques de la parution des recommandations, certainement par une insuffisance de communication. La trop faible habitude à mesurer le périmètre ombilical fait qu'un **dépistage correct de l'apparition d'un syndrome métabolique est actuellement impossible**.

➤ **Attitudes des médecins en présence ou lors d'apparition d'anomalies**

On confirme une meilleure sensibilisation des psychiatres à la nécessité de prendre en charge le fardeau du surpoids et l'obésité dans cette population. Dans notre étude, les psychiatres proposaient fréquemment une consultation diététique (PH 72% ; PL 66,7%). Dans l'étude EPIONE de 2008, ils n'étaient que la moitié à être vigilant face à ce problème [161].

On note aussi une **amélioration du recours aux endocrinologues et aux cardiologues par les psychiatres**. Dans l'étude EPIONE seulement 5,4% des patients avaient vu un cardiologue et 4,9% un endocrinologue. Dans notre étude, 66% des PH et 58,3% des PL ont déclaré avoir recours à leurs avis en cas de nécessité.

Il n'y a **pas eu d'évolution dans l'attitude à proposer un sevrage tabagique pour les psychiatres** (50% contre 52% dans l'étude EPIONE). Les généralistes le proposent plus significativement que les psychiatres hospitaliers. Ceci peut s'expliquer par la crainte (injustifiée selon certains auteurs [49]) d'une décompensation de l'état psychique chez les patients stabilisés. On peut aussi évoquer la **relative tolérance du tabagisme en hôpital**

**psychiatrique** où les pathologies sont plus évoluées et un sevrage tabagique rendu plus compliqué et moins encouragé.

**En cas de prise de poids  $\geq 7\%$**  les psychiatres changeaient plus volontiers le traitement que ne le faisaient les généralistes. Cependant 44% des hospitaliers et 30,6% des libéraux ne le faisaient pas. Cette attitude se justifie dans le cas des patients pour qui il a été difficile de trouver le traitement adéquat et chez qui l'équilibre psychique doit rester la priorité. Mais elle peut aussi s'expliquer par une relative tolérance à l'égard de cet effet secondaire.

Les généralistes paraissent peu indiqués à modifier seuls ces traitements qu'ils ont peu l'habitude d'instaurer. Ils sont cependant plus de 30% à le faire, ce qui est légèrement supérieur aux résultats de l'enquête précédente (21%) [72]. En revanche, ils étaient moins de la moitié à demander l'avis du psychiatre. Ceci témoigne soit de la méconnaissance de l'intérêt à le faire, soit plus probablement d'une **insuffisance de communication dans le sens généraliste  $\rightarrow$  psychiatre**. Les psychiatres hospitaliers déclaraient en effet solliciter plus significativement les médecins traitants (80%) que ne le faisaient ces derniers (46%).

#### ➤ Avis sur la qualité de suivi et de prise en charge des patients

Dans notre étude, plus de la moitié des médecins estimaient que ces patients étaient « aussi bien ou mieux » suivis au plan cardiométabolique que la population générale. Ils sont pourtant moins bien suivis (Osborn et al., 2011)[156] et ont plus de difficultés d'accès aux soins (De Hert et al., 2011) [49]. **Plus de la moitié des psychiatres et des généralistes ne sont donc pas assez sensibilisés sur ce sujet et ses enjeux** en termes de durée et de qualité de vie.

Les résultats des questions au sujet de la fréquence d'instauration des traitements antihypertenseurs, hypolipémiants et antidiabétique, lorsqu'elle était nécessaire, sont encore plus troublants. Les médecins n'étaient que 13% à penser qu'ils étaient moins souvent prescrits que dans la population générale, ce qu'ont pourtant démontré les études sur le sujet (Mackin et al., 2012) [127], (Kreyenbuhl et al., 2008) [111]. **L'énoncé de la question était cependant mauvais et peu intelligible**, elle a facilement pu être comprise dans un autre sens : comme la nécessité plus fréquente à devoir recourir à ces traitements chez ces patients par exemple.

#### ➤ Sentiment d'isolement des médecins et ses relations

L'isolement est apparu comme **un facteur qui limitait grandement les conditions d'une prise en charge cardiométabolique efficace**. Pour les généralistes, il existait une relation entre ce sentiment et celui de formation sur les effets secondaires des traitements, de difficultés à réaliser un suivi et de difficultés de communication avec les psychiatres. Ce sentiment existait aussi pour plus d'un tiers des psychiatres et limitait leur sentiment de formation sur les traitements. On peut s'interroger sur ses origines et sur le fait qu'il puisse être à la fois cause et conséquence des difficultés de communication avec le milieu psychiatrique. Il est donc essentiel de lutter contre ce ressenti en favorisant la communication et un travail en collaboration.

➤ **Avis sur les difficultés de communication et l'existence d'un projet de soins**

Une grande majorité des généralistes (>85%) déclare **qu'il existe des difficultés de communication entre les psychiatres et les autres praticiens**, alors qu'ils ne sont que 48% des PH et 28,6% des PL à le penser. La méconnaissance ou le déni par les psychiatres des difficultés que ressentent les généralistes peut exacerber la situation. Néanmoins, la totalité des psychiatres ( $\geq 97\%$ ) estiment qu'il faudrait développer la collaboration entre eux et les généralistes. On peut interpréter cela comme la perception de difficultés de communication dans le sens généraliste → psychiatre mais aussi par un soupçon de mauvaise foi.

Les médecins s'accordent pour témoigner de **l'absence de projet de soins** alliant santé physique et mentale qu'il est pourtant essentiel de développer.

➤ **Définition de l'acteur principal du suivi cardiométabolique**

Il nous paraît important de rappeler ici les obligations légales fixées par le code de déontologie. Tout d'abord l'article R.4127-64 du code de la santé publique : « Lorsque plusieurs médecins collaborent à l'examen ou au traitement d'un malade, ils doivent se tenir mutuellement informés ; chacun des praticiens assume ses responsabilités personnelles et veille à l'information du malade ». Afin de préciser cette notion de « responsabilités personnelles » on pourrait citer l'article R.4127-8 de ce même code : « Dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles ». **Légalement le responsable de ce suivi est donc le prescripteur qui a l'obligation de s'assurer de la sécurité des soins**, lors de l'instauration du traitement comme de son renouvellement.

Cependant, dans notre problématique, définir le psychiatre, comme l'acteur principal de ce suivi ne nous paraît pas la meilleure solution. Tout d'abord ils ne sont pas les médecins les plus qualifiés pour s'occuper des pathologies cardiaques ou métaboliques. De plus ce n'est pas leur souhait, ils ne sont que 20% des hospitaliers et 11% des libéraux à l'envisager. Par ailleurs, les généralistes surveillent le plus les paramètres cliniques des patients. Il nous paraît aussi dommageable de ne pas mettre à profit leur proximité et leur expérience. Enfin, les médecins interrogés considèrent que c'est **au médecin traitant d'être l'acteur principal du suivi**, sans différences notables sur ce choix entre les praticiens ( $p < 0,05$ ).

Bien que les MG pensent plus que cela soit au prescripteur initial de l'assurer (28%), ils n'étaient que 9,5% à déclarer que ce rôle devait incomber au psychiatre, soit un taux inférieur aux réponses des psychiatres eux-mêmes. On peut considérer que les généralistes comprennent les difficultés ressenties par les psychiatres à assurer cette fonction et souhaitent mettre leurs compétences cliniques au profit de leurs patients.

Il nous paraît important **de ne pas limiter le rôle du généraliste à la seule prise en charge de la dimension somatique**. Ils sont également confrontés aux problématiques psychiatriques, cela irait à l'encontre de la notion essentielle de prise en charge globale.

Inversement, les psychiatres ne doivent pas totalement occulter l'aspect somatique de leurs patients et devraient s'assurer de la mise en œuvre d'un suivi à ce niveau, **particulièrement à celui du poids**. Une prise pondérale importante, rapide et précoce sous traitement constitue un risque métabolique important à court, moyen et à long terme. Ils doivent donc bien « peser » la balance bénéfice risque à l'instauration et sérieusement envisager son changement si nécessaire.

Les autres propositions (cardiologue, endocrinologue, CMP...) ont été très peu choisies. Multiplier les intervenants chez ces patients ayant peu de repères paraît en effet peu judicieux.

### ➤ Avis sur le mode de communication préférentiel

Les généralistes et les psychiatres hospitaliers s'accordent pour préférer le **courrier comme moyen privilégié de communication**. Ceci va dans le sens de l'argumentaire du Pr Hardy-Baylé [84] qui le voit comme « un **levier majeur pour une meilleure collaboration** ». Il semble en effet un excellent outil de transfert d'informations et de compétences.

Il faudrait qu'après une décision d'instauration de traitement, le psychiatre **rédige systématiquement un courrier au généraliste**. Il **l'informerait du traitement choisi** et lui **rappellerait la nécessité d'un suivi particulier** ainsi que la possibilité d'une modification en cas d'anomalie préoccupante (prise de poids  $\geq 7\%$ , apparition d'un diabète, élévation du QTc).

Parallèlement, les **généralistes, qui adressent trop peu leurs patients aux psychiatres** (Kovess et al., 2000 et 2004) [110] [111] pourraient faire de même, pour mettre à disposition les informations essentielles dont ils disposent (mode de vie, environnement, entourage familial, comorbidités, allergies...).

**Ce choix n'est pas le préféré des psychiatres libéraux** qui lui privilégieraient le téléphone (39%). Il y a sûrement ici un rapport avec **le temps à passer pour sa rédaction**. La rémunération des médecins libéraux étant en France soumise au paiement à l'acte, cela est aussi un frein aux échanges entre psychiatres et généralistes libéraux. Nous avons vu dans un chapitre précédent que les deux facteurs limitant le plus la collaboration entre généralistes et psychiatres étaient **l'investissement en temps requis** (72%) et **les limites de rémunération** de cette activité (35%) [84].

Il existe pourtant déjà **des rémunérations spécifiques** aux problématiques de coordination et de rédactions de courriers entre médecins. La cotation MCG pour les généralistes (majoration de coordination généraliste) par exemple et les cotations MCS (majoration de coordination spécialiste), C2, C2,5 et CNPSY pour les psychiatres. Il faut donc s'interroger sur leurs utilisations en pratique courante, leurs intérêts et leurs applications.

Un nombre important de médecins est indifférent aux modalités de la communication, considérant certainement que l'essentiel soit qu'elle existe tout simplement.

### ➤ Avis sur les propositions d'amélioration d'organisation du suivi

Les médecins interrogés confirment **la nécessité de développer un système plus collaboratif**. Presque la totalité des médecins ont déclaré qu'il fallait développer la collaboration entre psychiatres et généralistes. Celle avec les cardiologues et les endocrinologues est aussi apparue nécessaire, quoique de façon moins significative pour les généralistes. Il est primordial qu'ils soient intégrés car les difficultés liées aux troubles du rythme, au diabète et à l'obésité requièrent une approche multidisciplinaire.

**La mise en place d'un carnet de suivi** a été jugée intéressante pour la plupart des médecins. Il aurait l'intérêt de **formaliser la nécessité d'un suivi** cardiométabolique, d'être **un outil de liaison** entre les acteurs et de **reprendre précisément les recommandations**, mal connues des généralistes. Il assurerait aussi **une continuité des soins** en précisant les paramètres du suivi et en évitant leur réalisation en doublons. **Il existe déjà un tel type d'outil dans la prévention des agranulocytoses** induites par le Leponex®. Il existe depuis plusieurs années et a été bien accepté dans sa mise en pratique, malgré la nécessité d'un suivi assidu de la numération sanguine (toutes les semaines pendant 18 semaines puis tous les mois).

Comme pour le dossier médical, il serait la **propriété du patient** qui accepterait de le mettre à disposition du ou des médecins qu'il choisit pour assurer son suivi. On pourrait envisager qu'à l'instauration d'un traitement antipsychotique le psychiatre remplisse et délivre ce carnet. Il serait ensuite soit remis au patient, soit conservé, soit transmis au généraliste en fonction des souhaits et des possibilités du patient. Plus globalement, considérant les difficultés à interroger et à se fier aux réponses des patients psychotiques on pourrait même réfléchir au développement d'un authentique carnet de santé reprenant les informations primordiales de la santé des patients (allergies, antécédents, vaccinations, groupe sanguin, etc). La solution à ce problème pourrait aussi venir de ce fameux **dossier de soin informatisé** tant attendu...

Bien que des auteurs aient envisagé la création d'équipes somatiques pour assurer un suivi au long cours (Kane et al., 2009) [104], **la formation d'un personnel dédié n'est pas apparue nécessaire** pour les médecins interrogés. Bien formé et sensibilisé le généraliste paraît compétent pour assurer ce suivi, il est donc inutile, coûteux, voire préjudiciable pour le patient de multiplier inutilement les acteurs.

**Le suivi dans un lieu dédié n'est pas non plus apparu comme une solution**. Les examens sont plus facilement réalisés en milieu hospitalier, mais il est possible d'organiser un suivi ambulatoire de qualité sans développer des mesures d'envergure trop onéreuses.

### ➤ Discussion au sujet des propositions et des commentaires libres

La plupart des notions évoquées par les médecins ont été développées précédemment, on ne développera que les suivantes :

L'hypothèse d'intégration **d'infirmières ASALEE** est intéressante. Elles ont amélioré le rapport coût/efficacité du suivi des patients diabétiques de type 2 (Bourgueil et al., 2008)

[27]. Considérant les difficultés de communication déjà existantes, elle ne nous paraît pas envisageable dans l'organisation actuelle. Il serait plus judicieux **d'intégrer les infirmières des CMP**.

Le **développement d'ateliers thérapeutiques** est aussi pertinent. Il faudrait y intégrer des programmes spécifiques visant à encourager une alimentation équilibrée et la pratique d'une activité physique au long cours. Ces dispositifs ont d'ailleurs déjà fait leurs preuves dans d'autres pays (Vreeland et al., 2003) [191], (Smith et al., 2007) [176], (Holt et al., 2010) [94].

### **VI.3 Principaux enseignements de notre travail**

#### **VI.3.1 Au sujet de l'utilisation des antipsychotiques en France**

On confirme la tendance d'une **utilisation croissante des antipsychotiques (+4,5%)**. Elle est **principalement due aux APSG (+16,9%)**, au détriment de ceux de première génération (-1,5%), qui restent néanmoins les plus largement prescrits (63,8%). La cyamémazine, la rispéridone et l'olanzapine étaient respectivement les trois molécules les plus remboursées en 2010, date à laquelle l'olanzapine l'est devenue plus que l'halopéridol. Les plus importantes augmentations entre 2008 et 2010 ont concerné l'aripiprazole (+72%), la clozapine (+24,3%), la rispéridone (+14,2%), l'olanzapine (+11,5%) et la cyamémazine (+4,9%).

#### **VI.3.2 Au sujet des résultats de notre étude**

**Le suivi cardiométabolique des patients est insuffisant.** Les PH pratiquent un bilan pré-thérapeutique complet, en particulier ECG (78%) et biologique (76%) mais ils examinent peu leurs malades (52%). Seulement 14% des PL pratiquent un examen clinique avant d'instaurer un traitement antipsychotique. A cette instauration, un ECG n'est pratiqué que par 36% des MG et 50% des PL.

Les généralistes pratiquent plus un suivi du poids (92%) et de la TA (97%) que les psychiatres. La mesure du périmètre ombilical n'est pas effective ( $\leq 28\%$ ), rendant impossible le dépistage d'un syndrome métabolique. Un suivi du bilan glycémique et lipidique est globalement assuré par l'ensemble des médecins (MG 76% ; PH 76% ; PL 61%) mais pas de l'ECG (MG 19% ; PL 30% ; PH 58%).

Les psychiatres sont plus sensibilisés qu'avant au problème de prise de poids, mais ils ne changent pas encore suffisamment le traitement lors d'une élévation  $\geq 7\%$  du poids initial (PH 56% ; PL 69%). La prise en charge du sevrage tabagique reste elle aussi insuffisante, particulièrement pour les psychiatres (MG 65% ; PH 46% ; PL 47%). Le recours à l'avis des cardiologues ou des endocrinologues s'est amélioré pour les psychiatres ( $\geq 58\%$ ) mais doit encore être encouragé.

**Les médecins ne sont pas assez sensibilisés, les généralistes pas assez formés.** Plus de la moitié des médecins pensent que les patients sont aussi bien, voire mieux suivi au plan

cardiométabolique que la population générale. Les psychiatres sont bien informés des effets secondaires (>77%) et des recommandations (>77%), mais seulement 14% des généralistes les connaissaient et 32% se sentaient suffisamment formés.

**Le médecin traitant doit être l'acteur privilégié de ce suivi** (PH 75%; PL 74% ; MG 58%). Les MG se sentent cependant isolés (73%). Ils expriment des difficultés à réaliser un suivi (49%) et des difficultés de communication avec les psychiatres (85%) qui sont en revanche peu ressenties par les intéressés (PH 48% ; PL 29%).

**Développer un système plus collaboratif** autour des patients est la priorité. Les médecins s'accordent pour témoigner de l'absence de projet de soin global pour ces patients ( $\geq 63\%$ ). **Développer la collaboration entre psychiatres et généralistes est indispensable** ( $\geq 96\%$ ). Celle avec les cardiologues et les endocrinologues nécessaire (>65%). Le mode de communication à privilégier entre les acteurs est la **rédaction de courriers**, tous les moyens de communication sont cependant à encourager. **Développer un carnet de suivi** a été jugé intéressant ( $\geq 60\%$ ). Il permettrait d'assurer un support à la qualité et la continuité des soins à ce niveau, mais surtout un rôle de liaison entre les acteurs. En revanche l'organisation du suivi dans un lieu et/ou par un personnel spécifique n'a globalement pas été jugée nécessaire.

## VI.4 Limites et biais de notre travail

### VI.4.1 Au sujet de l'analyse des chiffres de la CNAM

**Il existe un biais de sélection**, nos données ne tiennent pas compte de l'utilisation des AP en milieu hospitalier ou dans les institutions disposant d'une pharmacie publique. Elles n'intègrent pas non plus celles des patients affiliés aux régimes des salariés indépendants et agricoles. Pour avoir une idée précise de la consommation globale des antipsychotiques en France, il aurait fallu bénéficier des données de vente. Elles nous semblent toutefois bien représenter l'utilisation ambulatoire des antipsychotiques

Par ailleurs, il aurait été intéressant d'avoir les proportions de prescriptions de ces molécules **selon le type de médecin** (psychiatre hospitalier, psychiatre libéral ou généraliste)

Ces données ne tiennent pas non plus compte du remboursement de la **quétiapine** car son AMM en France a été obtenue fin 2010. Cette molécule ne présente cependant à notre connaissance actuellement que peu d'intérêt en termes de tolérance cardiométabolique (prise de poids et risque d'élévation du QTc non négligeables).

Enfin, le **traitement des données** a pu faire l'objet d'erreurs. Le fichier que nous avons interprété comprenait les références des remboursements de tous les médicaments disponibles en France à cette époque, soit 13 954 références de boîtes au total... Il est possible que soient apparues des erreurs, dans la saisie initiale ou dans le traitement que nous avons réalisé. Il ne nous est pas apparu de résultats surprenants lors de l'interprétation des données, nous les espérons donc les plus précis possible.

#### VI.4.2 Au sujet des résultats de notre étude

Il existe la possibilité d'un **biais de sélection** lié à la constitution des échantillons. Il nous a été refusé par le conseil de l'ordre de bénéficier de la liste précise des médecins en exercice, nous avons donc utilisé leur base de donnée nationale. Elle n'est pas en exacte adéquation avec la réalité d'exercice, comme en témoignent les réponses de neurologues ou de pédopsychiatres que nous avons dû écarter. Ces biais d'échantillonnage sont cependant négligeables car nous avons réalisé un tirage au sort et surtout car nos échantillons sont représentatifs des populations étudiées.

C'est surtout le **biais lié aux non-réponses** qui a pu influencer nos résultats. Les médecins les plus intéressés, sensibilisés ou confrontés à cette problématique auront peut-être répondu dans une plus grande proportion. Pour mieux l'appréhender il aurait fallu questionner les médecins sur des facteurs pouvant conditionner leurs réponses comme des antécédents de pratique en milieu psychiatrique pour les généralistes, le nombre de patients psychotiques suivis etc. Ce biais est toutefois limité par le taux de réponse élevé.

Il faut également évoquer la possibilité **d'erreurs et les biais de mesure** de l'enquête. Des **erreurs de saisies** ou d'interprétations sont possibles, mais **l'influence de nos présomptions et de nos opinions** lors de l'élaboration du questionnaire est probablement plus importante encore.

Pour finir, malgré un questionnaire et une analyse totalement anonyme, il faut tenir compte d'un **possible manque de sincérité** dans certaines réponses, les médecins ayant pu vouloir limiter les commentaires faits à leur discipline.

#### VI.5 Propositions d'amélioration

**Le développement d'un modèle collaboratif est la priorité.** La prise en charge du suivi cardiométabolique des patients traités par antipsychotiques requiert **une approche multidisciplinaire** dont les psychiatres et les généralistes sont les protagonistes.

La coopération doit permettre **les transferts d'informations** indispensables chez ces patients pour qui l'interrogatoire est difficile. Elle doit aussi permettre un **transfert de compétences** qui aurait aussi des effets positifs sur les difficultés d'accès au secteur psychiatrique. C'est enfin la meilleure façon de **lutter contre l'isolement** des médecins et ses conséquences délétères sur leur formation, le suivi et la santé des patients.

**Définir un projet de soins**, en précisant clairement les rôles de chacun est essentiel car un **pré requis à l'élaboration d'un parcours de soins coordonné**. Ce dernier est d'autant plus important chez nos patients qui peuvent difficilement compter sur eux-mêmes...

Des actions sont donc à envisager au plan **organisationnel, interindividuel et individuels** :

### ➤ Au plan organisationnel

Il convient de **définir et d'identifier clairement les rôles**. À l'instauration d'un **traitement, le prescripteur**, donc souvent le psychiatre, devrait être le responsable du bilan pré-thérapeutique. En milieu hospitalier, il pourrait s'associer à un médecin somaticien et en secteur libéral, se rapprocher d'un généraliste ou d'un cardiologue. Ensuite, en accord avec le patient, il faudrait définir le médecin **responsable du suivi cardiométabolique**. **Le généraliste paraît le plus indiqué**, on devrait cependant lui apporter **une formation spécifique**. Il ne faudrait pas pour autant qu'il ne soit impliqué que dans la seule santé « physique » de ses patients. Pas plus que le psychiatre ne le soit qu'exclusivement dans la santé « mentale ». À chaque étape du suivi, il est nécessaire de faire le point sur ces deux aspects indissociables.

Plus globalement il nous **apparaît impératif de définir un projet de soins** pour ces patients incluant la dimension somatique et ce dès le début de la prise en charge. Il faut **définir un médecin référent** à ce niveau. Le généraliste serait ici aussi le plus approprié. Les patients peuvent cependant ne pas en avoir et n'être suivis qu'en milieu psychiatrique. En milieu hospitalier, les médecins somaticiens peuvent assurer temporairement ce rôle, mais les patients devraient pouvoir être orientés vers un autre médecin dès leur sortie. En psychiatrie libérale, il faut les encourager à avoir et à voir régulièrement leur médecin traitant.

**L'éducation thérapeutique doit être au cœur du dispositif de soin entourant le patient**. Des programmes visant à améliorer conjointement l'observance des traitements ainsi que la lutte contre la sédentarité, le tabagisme et le surpoids sont sérieusement à encourager. La mise en œuvre de telles actions a déjà fait ses preuves dans d'autres pays, avec des résultats très encourageants sur le long terme. Il serait intéressant d'évaluer aussi l'intérêt économique à la mise en œuvre de tels projets, afin d'en favoriser le développement dans ce contexte de restrictions budgétaires...

Les autorités sanitaires (HAS et ANSM) devraient d'ailleurs se positionner clairement sur le sujet et proposer **des recommandations précises d'organisation** du suivi qui intégreraient aussi la problématique liée aux troubles rythmiques.

**Développer un carnet de suivi** apparaît comme un outil intéressant. Il permettrait de formaliser la problématique, d'assurer un rôle de liaison ainsi qu'un support à la qualité et à la continuité des soins (quoi faire ? quand le faire ? qu'est ce qui a déjà été fait ?).

### ➤ Au plan interindividuel

**Développer la coopération et la communication entre les psychiatres et les généralistes** est la mesure la plus urgente, la moins coûteuse et la plus efficace à mettre en œuvre. La **rédaction de courriers** adressant les patients pour les généralistes, de transfert d'informations et de recommandations pour les psychiatres, est la meilleure manière de procéder. Il ne faut pas en oublier la **nécessité de collaborer aussi avec les cardiologues et les endocrinologues** qui doivent être intégrés dans les problèmes plus complexes, ainsi qu'avec les **diététiciens** et les **tabacologues** encore insuffisamment sollicités.

## ➤ Aux plans individuels

Il est nécessaire pour tous les médecins de **lutter contre les fausses idées et le fatalisme** trop facilement évoqués face aux problèmes que suscitent le suivi de ces patients. Ils ont l'obligation de délivrer des soins comparables quels que soient les malades et devraient donc s'adapter en fonction. Les patients apprécient d'ailleurs quand on le leur souligne, le fait d'être soignés « comme les autres ».

Les mesures suivantes pourraient être adoptées :

- **Pour les psychiatres : Une affaire de balance, de poids, de mesures...**

- **Prendre en considération** la dimension somatique en « pesant bien » tous les aspects de la balance bénéfice / risque des traitements employés.
- **Informé le généraliste** du traitement entrepris, de ses effets potentiels et de la nécessité d'une surveillance, de préférence par un courrier.
- **S'assurer de la réalisation** du bilan préthérapeutique quand ils en sont les prescripteurs. S'assurer qu'un suivi cardiométabolique sera pratiqué, particulièrement du poids en début de traitement. Il lui faut donc se rapprocher du médecin traitant ou somaticien.
- **Changer le traitement** en cas de prise pondérale  $\geq 7\%$  en tenant compte des bénéfices attendus sur l'observance, la santé physique et la santé mentale d'une telle mesure.

- **Pour les généralistes : Prendre le temps nécessaire**

- **Prendre en compte** tous les aspects de la problématique en prévoyant plus de temps de consultation. Adopter une attitude positive à l'égard des patients sans préjugés.
- **Assurer le suivi** cardiométabolique au long cours et réaliser les examens nécessaires. S'ils ne disposent pas d'un ECG, le recours à l'avis d'un cardiologue est nécessaire.
- **Informé le psychiatre** en cas d'une prise pondérale  $\geq 7\%$ , d'une élévation du QTc ( $\uparrow$  60ms ou QTc  $\geq 480$ ms pour les femmes et  $\geq 470$ ms pour les hommes) afin de changer le traitement.
- **Prendre le temps nécessaire** à se former sur ce thème pour délivrer des soins de qualité.

- **Pour les patients : Education et responsabilisation**

- **Informé, intégrer et responsabiliser** autant que possible les patients dans les décisions de traitement, ainsi que dans la nécessité d'un suivi.
- **Favoriser au mieux** une attitude plus positive à l'égard des traitements pour une meilleure observance, même quand leur état s'est stabilisé.
- **Les encourager régulièrement** à préférer une meilleure hygiène de vie avec la pratique d'une activité physique régulière, un régime alimentaire équilibré et un sevrage tabagique.

## **VII. CONCLUSION**

Les patients souffrant de pathologies mentales sévères constituent une population fragile et vulnérable sur le plan cardiovasculaire. Le recours aux traitements antipsychotiques est indispensable, mais participe sérieusement à augmenter ce risque en provoquant des désordres lipidiques, glucidiques, rythmiques et surtout pondéraux. Ces effets secondaires, souvent à l'origine d'une baisse de l'estime personnelle des patients et d'une défiance à l'égard de ces médicaments, sont parmi les principales causes de non-observance thérapeutique. Comme le préconisent déjà les recommandations de bonnes pratiques, le dépistage, la prévention et le suivi de ces effets indésirables est indispensable.

Notre travail confirme l'utilisation croissante des antipsychotiques de seconde génération en France, les plus inducteurs d'effets métaboliques, mais aussi l'insuffisance du suivi cardiométabolique qui devrait accompagner leur prescription.

Ce suivi est pourtant essentiel afin de permettre une utilisation légalement et éthiquement « responsable » de ces thérapeutiques, particulièrement pour des patients chez qui il est difficile d'obtenir le consentement. L'insuffisance de sensibilisation, de formation et de coopération des médecins, mais surtout l'absence d'organisation claire, sont les principaux freins au développement d'un suivi efficace. Il est difficilement acceptable de constater que des problèmes liés aux manques d'habitude ou de coordination des médecins aggravent une situation déjà bien assez compliquée par la nature des pathologies traitées.

Notre enquête montre que le principal acteur de ce suivi doit être le médecin traitant. Ce dernier, contrairement aux psychiatres, se sent isolé et mal informé des recommandations. Il exprime un manque de formation, des difficultés à réaliser un suivi ainsi que des problèmes de communication avec les psychiatres. Si le généraliste s'impose comme le référent du suivi cardiométabolique des patients traités par antipsychotiques, il est nécessaire de le former à ce rôle et de lutter contre ce sentiment d'abandon.

Développer un système plus collaboratif favorisant la communication, la collaboration et le transfert de connaissances avec le milieu psychiatrique est primordial. Les médecins doivent être sensibilisés à la nécessité d'une telle coopération pour permettre une prise en charge conjointe de la santé physique et mentale de leurs patients. Les généralistes doivent y prendre le temps nécessaire et les psychiatres la mesure des conséquences des traitements qu'ils instaurent.

La communication devrait se faire préférentiellement par échange de courriers, mais tous les modes de transfert et de partage d'informations sont à encourager. La collaboration autour de cette problématique pourrait prendre la forme d'un carnet de suivi qui serait un support à la communication, à la qualité et à la continuité des soins. Le patient devrait y être associé dans la mesure du possible. Ce dernier doit être informé et responsabilisé dans les actions le concernant, avec toute la bienveillance nécessaire.

Il faudrait donc encourager le développement d'un tel outil, une étude visant à évaluer son utilisation et sa pertinence en pratique clinique permettrait d'en confirmer l'intérêt.

*« Le corps et l'âme ne sont pas deux entités différentes,  
mais deux manières de percevoir la même chose »*

*George Santayana (1863-1952)*

# ***ANNEXES***

***Annexe 1 : Principales indications des APSG (D'après la HAS, 2011) [85]***

DCI (PER OS)	INDICATIONS DE L'AMM*
<p align="center"><b>Aripiprazole (ABILIFY)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus.</li> <li>▪ Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole.</li> </ul>
<p align="center"><b>Olanzapine (ZYPREXA, ZYPREXA VELOTAB)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement de la schizophrénie. Chez les patients ayant initialement répondu au traitement, l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours.</li> <li>▪ Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères.</li> <li>▪ Prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque.</li> </ul>
<p align="center"><b>Risperidone (RISPERDAL, RISPERDALORO et génériques)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement de la schizophrénie.</li> <li>▪ Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires.</li> <li>▪ Traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres.</li> <li>▪ Traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique.</li> </ul>
<p align="center"><b>Clozapine (LEPONEX et génériques)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients schizophrènes résistants au traitement et patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger. La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante, malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante.</li> <li>▪ Traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle</li> </ul>
<p align="center"><b>Amisulpride (SOLIAN et génériques)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement des psychoses, en particulier troubles schizophréniques aigus ou chroniques, caractérisés par des symptômes positifs (par exemple délire, hallucinations, troubles de la pensée) et/ou des</li> </ul>

	symptômes négatifs (par exemple émoussement affectif, retrait émotionnel et social), y compris lorsque les symptômes négatifs sont prédominants
<b>Quétiapine (XEROQUEL)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement de la schizophrénie.</li> <li>▪ Traitement des troubles bipolaires : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires.</li> <li>- Dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires.</li> <li>- Dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif.</li> <li>- Traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie. Avant de débiter le traitement, le prescripteur devra prendre en compte le profil de sécurité de XEROQUEL. »</li> </ul> </li> </ul>

\* Seules sont citées les indications dans le traitement de la schizophrénie, des troubles bipolaires ou des troubles dépressifs majeurs

**Annexe 2 : Indications des principaux AP à longue durée d'action (formes injectables)**  
(D'après la HAS, 2009)[86]

<b>DCI (PRODUITS)</b>	<b>INDICATIONS DE L'AMM</b>
<b>Flupentixol (Fluanxol LP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non-schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).</li> </ul>
<b>Fluphénazine (Modécate)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non-schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).</li> <li>▪ Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.</li> </ul>
<b>Halopéridol (Haldol Decanoas)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non-schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).</li> </ul>
<b>Penfluridol (Semap)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non-schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).</li> </ul>
<b>Pipotiazine (Piportil)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non-schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).</li> </ul>
<b>Risperidone (RisperdalconstaLP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques en relais d'un traitement antipsychotique par rispéridone par voie orale.</li> </ul>
<b>Zuclopenthixol (Clopixol action prolongée)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non-schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).</li> <li>▪ Troubles graves du comportement de l'enfant</li> </ul>

**Annexe 3: Principales indications des APPG (per os)**  
(D'après la HAS 2009 ) [86]

DCI (PER OS)	INDICATIONS DE L'AMM
<p align="center"><b>Cyamémazine (TERCIAN®)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ États psychotiques aigus</li> <li>▪ États psychotiques chroniques (Schizophrénies, délires chroniques non-schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)</li> <li>▪ Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.</li> <li>▪ En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines.</li> <li>▪ Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité.</li> <li>▪ Enfant de plus de 6 ans (comprimés à 25 mg et à 100 mg) et enfant de plus de 3 ans (solution buvable) : Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité.</li> </ul>
<p align="center"><b>Chlorpromazine (LARGACTIL®)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ États psychotiques aigus et chroniques.</li> <li>▪ Enfant de plus de 6 ans (comprimés à 25 mg et à 100 mg) et enfant de plus de 3 ans (solution buvable) : Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.</li> </ul>
<p align="center"><b>Flupentixol (FLUANXOL®)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ États psychotiques aigus et chroniques.</li> <li>▪ Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.</li> </ul>
<p align="center"><b>Fluphénazine (MODITEN®)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ États psychotiques aigus et chroniques.</li> </ul>
<p align="center"><b>Halopéridol (HALDOL® et génériques)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ États psychotiques aigus et chroniques.</li> <li>▪ Forme buvable : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Chez l'adulte</u> : .Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.</li> <li>. Vomissements lors de traitements antimétaboliques post-radiothérapeutiques</li> <li>- <u>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans</u> : Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette.</li> <li>- <u>Chez l'enfant</u> : Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréo-typies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques.</li> </ul> </li> </ul>
<p align="center"><b>Lévomépromazine (NOZINAN®)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ États psychotiques aigus et chroniques.</li> <li>▪ En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines.</li> <li>▪ (Solution buvable à 4 %) pour l'adulte et pour l'enfant de plus de 3 ans : Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.</li> </ul>
<p align="center"><b>Loxapine</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ États psychotiques aigus et chroniques.</li> </ul>

<b>(LOXAPAC®)</b>	
<b>Pimozide (ORAP®)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ États psychotiques chroniques.</li> <li>▪ Adulte et enfant de plus de 6 ans : Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette.</li> <li>▪ Enfant de plus de 6 ans : Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies), notamment dans le cadre des syndromes autistiques.</li> </ul>
<b>Pipotiazine (PIPORTIL®)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ États psychotiques aigus et chroniques.</li> </ul>
<b>Propériciazine (NEULEPTIL®)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ États psychotiques aigus et chroniques.</li> </ul>
<b>Sulpiride (DOGMATIL®)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ États psychotiques aigus et chroniques.</li> <li>▪ (Gélule et solution buvable sans sucre): Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.</li> </ul>
<b>Tiapride (TIAPRIDAL®)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé.</li> <li>▪ Algies intenses et rebelles. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans: Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette.</li> </ul>

**Annexe 4: Principaux effets indésirables des antipsychotiques**  
(D'après Franck N. 2005) [69]

	Dys kinésies aiguës	Syndrome parkinsonien	Akathisie	Dys kinésies tardives	Épilepsie	Prise de poids	Dyslipidémies	Hyperglycémie	Hyperprolactinémie	Effets anticholinergiques	Allongement du QT
<b>Amisulpride</b>	+	+	+	/	+	++	0	+	+++	0	+
<b>Aripiprazole</b>	0	0	+++	/	/	0	0	/	+	0	/
<b>Chlorpromazine</b>	+	++	++	++	++	+	++	+	+	+++	+
<b>Clozapine</b>	0	0	0	+?	+++	+++	+++	+++	0	+++	++
<b>Halopéridol</b>	+++	+++	++	+++	+	+	0	+	++	0	+
<b>Olanzapine</b>	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+	++	+
<b>Quétiapine</b>	0	0	/	/	+	++	+	++	0	0	+
<b>Risipéridone</b>	+	+	++	+	+	+	0	+	++	0	+
<b>Sertindole</b>	0	0	/	/	/	+	0	/	0	0	+++
<b>Ziprasidone</b>	0	+	/	+	/	0	0	/	+	0	++

**Annexe 5: Différents critères du syndrome métabolique**  
(NCEP/ATP III 2001, IDF 2005 et IDF 2009)

	<b>NCEP/ATPIII (2001)</b>	<b>IDF (2005)</b>	<b>IDF/AHA/NHLBI/ WHF/IAS/IASO (2009)</b>
	3 des 5 critères suivants	Tour de taille + 2 des 4 autres critères	3 des 5 critères suivants
<b>Tour de taille élevé</b>	> 102 cm/hommes > 88 cm/femmes	<b>Indispensable</b> , avec seuils ethno-centrés. <u>origine européenne :</u> > 94cm/hommes > 80 cm/femmes	Seuils ethno-centrés, reprenant les seuils IDF 2005 pour les non-européens et <b>laissant le choix</b> entre seuils IDF et seuils NCEP/ATP III pour ceux d'origine européenne
<b>TG élevés</b>	> 1,5 g/L ou traitement	> 1,5 g/L ou traitement	> 1,5 g/L ou traitement
<b>HDLc bas</b>	< 0,40 g/L/: hommes < 0,50 g/L: femmes	< 0,40 g/L/:hommes < 0,50 g/L: femmes	< 0,40 g/L:hommes < 0,50 g/L: femmes
<b>PA élevées</b>	<b>PAS &gt; 130 mm Hg</b> et/ou <b>PAD &gt; 85 mm Hg</b> ou traitement	<b>PAS &gt; 130 mm Hg</b> et/ou <b>PAD &gt; 90 mm Hg</b> ou traitement	<b>PAS &gt; 130 mm Hg</b> et/ou <b>PAD &gt; 85 mm Hg</b> ou traitement
<b>Glycémie à jeun élevée</b>	> 1,1 g/L ou traitement	> 1,0 g/L ou traitement	> 1,0 g/L ou traitement

**NCEP-ATP III** : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

**IDF** : International Diabetes Federation

**NHLBI** :National Heart Lung and Blood Institute

**AHA** : American Heart Association

**WHF** : World Heart Federation

**IAS** : International Atherosclerosis Society

**IASO** : International Association for the Study of Obesity

**Annexe 6: Niveau de contrainte d'association de deux médicaments donnant des torsades de pointes (Selon l'AFSSAPS)**

	<b>Neuroleptiques donnant des torsades de pointes* (à l'exception du sultopride)</b>	<b>sultopride</b>
<b>Neuroleptiques donnant des torsades de pointes* (à l'exception du sultopride)</b>	Association déconseillée	Contre-indication
<b>sultopride</b>	Contre-indication	-
<b>sparfloxacin, pentamidine, halofantrine, moxifloxacin</b>	Association déconseillée	Association déconseillée
<b>Autres médicaments donnant des torsades de pointes**</b>	Association déconseillée	Contre-indication

\* chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine, amisulpride, sulpiride, tiapride, dropéridol, halopéridol, pimozide

\*\* antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, ibutilide, dofétilide, sotalol), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine par voie I.V., vincamine par voie I.V., mizolastine.

## Annexe 7: Questionnaire de l'enquête adressé aux psychiatres et aux généralistes

Matthieu BEYSENS, médecin généraliste remplaçant  
38 avenue Robespierre  
17000 La Rochelle  
Email : [matthieu.beysens@yahoo.fr](mailto:matthieu.beysens@yahoo.fr)

### QUEL SUIVI CARDIO-MÉTABOLIQUE DES PATIENTS TRAITÉS PAR ANTIPSYCHOTIQUES ?

### ENQUÊTE AUPRÈS DES GÉNÉRALISTES ET DES PSYCHIATRES DE LA RÉGION POITOU-CHARENTES

Chers confrères,

Dans le cadre de mon travail de **thèse**, je souhaite interroger les médecins généralistes et les psychiatres afin d'élaborer un **état des lieux** du suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques et de réfléchir à des **propositions d'amélioration**.

La difficulté à prendre en charge la santé physique des patients atteints de pathologies mentales sévères est un problème auquel nous sommes tous confrontés.

En effet, l'espérance de vie de ces derniers est **diminuée d'environ 20%** par rapport à la population générale, et ceci, en grande partie, des conséquences d'une **surexposition** aux facteurs de risques cardiovasculaires.

Il est par ailleurs maintenant admis que les antipsychotiques de seconde génération peuvent entraîner des **désordres pondéraux, glycémiques et lipidiques**, chez des patients déjà prédisposés à de telles anomalies.

Devant ce problème l'AFSSAPS a émis en mars 2010 des **recommandations** spécifiques pour le suivi de ces patients.

Ce questionnaire est très **simple, anonyme et rapide** et prend moins de **10 minutes** à remplir, **SANS** aucune recherche dans vos dossiers.

Il vous a été adressé après **tirage au sort** parmi les praticiens de la région.

Vous pourrez le retourner dans l'enveloppe affranchie ci-jointe.

Pour vous remercier de l'intérêt que vous porterez à ce travail, vous serez invité à une soirée de restitution des résultats par le biais de la **SREP** (Société Rochelaise d'Études en Psychiatrie), les détails vont être communiqués par courrier ultérieurement.

En vous remerciant très sincèrement de votre collaboration.

### VOTRE PROFIL

1 / Vous êtes :  un médecin généraliste  un psychiatre libéral  un psychiatre hospitalier

2 / Vous êtes :  un homme  une femme

3 / Votre durée d'exercice:  < 10 ans  entre 10 et 30 ans  > 30 ans

## PARTIE I : SUIVI CARDIO-MÉTABOLIQUE

- 1/ **Pratiquez-vous un suivi cardio-métabolique de vos patients traités par antipsychotiques ?**  
 oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais
- 2/ **Éprouvez-vous des difficultés à réaliser un tel suivi ?**  
 oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais
- 3/ **Avant l'instauration d'un traitement antipsychotique interrogez-vous le patient ou son entourage sur ses antécédents personnels et familiaux ?**  
 oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais
- 4/ **Avant l'instauration d'un traitement antipsychotique interrogez-vous le patient ou son entourage sur son hygiène de vie ( habitudes alimentaires, activité sportive, tabac, alcool, autres toxiques... ) ?**  
 oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais
- 5/ **Avant l'instauration d'un traitement antipsychotique informez-vous le patient ou son entourage du risque d'apparition de troubles métaboliques et de prise de poids ?**  
 oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais
- 6/ **Avant l'instauration d'un traitement antipsychotique pratiquez-vous un examen clinique ?**  
 oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais
- 7/ **Avant l'instauration d'un traitement antipsychotique faites-vous pratiquer un bilan biologique à la recherche d'une anomalie lipidique ou glycémique ?**  
 oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais
- 8/ **Avant l'instauration d'un traitement antipsychotique faites-vous réaliser un ECG ?**  
 oui toujours     oui chez les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires     non rarement     non jamais
- 9/ **Pratiquez-vous une surveillance clinique des patients traités par antipsychotiques avec mesure ?**
- a/ de la tension artérielle :     oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais
- b / du poids :     oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais
- c/ du périmètre ombilical :     oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais
- d/ de l'IMC :     oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais
- 10/ **Faites-vous pratiquer une surveillance biologique des patients traités par antipsychotique avec dosage ?**
- a/de la glycémie :     oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais
- b/du bilan lipidique :     oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais
- 11/ **Faites-vous pratiquer une surveillance de l'ECG aux patients traités par antipsychotiques ?**  
 oui tous les ans     oui tous les 2 ans     non rarement     non jamais

12/ **Proposez-vous aux patients traités par antipsychotiques de consulter un diététicien en cas de surpoids ?**  
 oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais

13/ **Proposez-vous aux patients fumeurs traités par antipsychotiques une méthode pour arrêter le tabac ?**  
 oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais

14/ **Une prise de poids supérieure ou égale à 7 % vous fait-elle modifier le traitement antipsychotique ?**  
 oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais

15/ **POUR LES GÉNÉRALISTES : En cas d'apparition d'anomalie clinique ou biologique significative discutez-vous avec le psychiatre de la modification du traitement antipsychotique ?**  
 oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais

**POUR LES PSYCHIATRES : En cas d'apparition d'anomalie clinique ou biologique significative discutez-vous avec le médecin généraliste de la conduite à tenir ?**

oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais

16/ **En cas d'apparition d'anomalie clinique ou biologique significative chez un patient traité par antipsychotiques sollicitez-vous l'avis d'un cardiologue ou d'un endocrinologue ?**  
 oui toujours     oui souvent     non rarement     non jamais

17/ **Comparés à la population générale, si elle est nécessaire, pensez-vous que l'instauration des traitements suivants soit, chez les patients traités par antipsychotiques, globalement ?**

a/ traitement hypolipémiant :     plus fréquente     aussi fréquente     moins fréquente

b/ traitement anti-hypertenseur :     plus fréquente     aussi fréquente     moins fréquente

c/ traitement anti-diabétique :     plus fréquente     aussi fréquente     moins fréquente

18/ **Comparés à la population générale, pensez-vous que les patients traités par antipsychotiques soient en terme de suivi cardio-métabolique, globalement ?**

mieux pris en charge     aussi bien pris en charge     moins bien pris en charge

19/ **Etes-vous au courant des recommandations de l'AFSSAPS de mars 2010 concernant le suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques ?**  
 oui     non

20/ **Pensez-vous être suffisamment formé sur les effets secondaires des traitements antipsychotiques ?**  
 tout à fait     plutôt     plutôt pas     pas du tout

21/ **Vous sentez-vous globalement isolé dans la prise en charge des patients traités par antipsychotiques ?**  
 tout à fait     plutôt     plutôt pas     pas du tout

**PARTIE II : PROPOSITIONS D'AMÉLIORATION**

22/ **Selon-vous qui devrait être le principal acteur du suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques ? ( une seule réponse possible )**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> le prescripteur initial       | <input type="checkbox"/> un cardiologue    |
| <input type="checkbox"/> le psychiatre référent        | <input type="checkbox"/> un endocrinologue |
| <input type="checkbox"/> le médecin traitant           | <input type="checkbox"/> l'équipe du CMP   |
| <input type="checkbox"/> un médecin spécialement formé |  |

23/ **Pensez-vous qu'il existe actuellement un projet de soin associant santé physique et santé mentale pour les patients traités par antipsychotiques ?**

- tout à fait       plutôt       plutôt pas       pas du tout

24/ **Pensez-vous que développer la collaboration entre psychiatres et généralistes améliorerait le suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques?**

- tout à fait       plutôt       plutôt pas       pas du tout

25/ **Pensez-vous que développer la collaboration avec les endocrinologues et les cardiologues améliorerait le suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques ?**

- tout à fait       plutôt       plutôt pas       pas du tout

26/ **Diriez-vous qu'il existe actuellement des difficultés de communication entre les psychiatres et les autres praticiens ?**

- tout à fait       plutôt       plutôt pas       pas du tout

27/ **Selon-vous la communication devrait-elle se faire préférentiellement par ? ( une seule réponse )**

- courrier       mail       téléphone       dossier papier       indifférent

28/ **Pensez-vous qu'un carnet papier ( exemple : carnet de suivi glycémique du diabétique ) permettrait un meilleur suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques ?**

- tout à fait       plutôt       plutôt pas       pas du tout

29/ **Pensez-vous qu'il faille, pour les patients traités par antipsychotiques, organiser un suivi somatique spécifique par un personnel spécialement formé ?**

- tout à fait       plutôt       plutôt pas       pas du tout

30/ **Pensez-vous qu'il faille, pour les patients traités par antipsychotiques, organiser un suivi somatique spécifique dans un lieu dédié sur chaque secteur ?**

- tout à fait       plutôt       plutôt pas       pas du tout

31/ **Proposition(s) - commentaire(s) libre(s) :**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**Annexe 8: Tableau de distribution du « p » selon les médecins et les réponses au questionnaire**

(Réalisé par les tests du  $\chi^2$  ou de Fischer)

(MG=médecins généralistes, PH=psychiatres hospitaliers, PL=psychiatre libéral)

	<b>MG/PH</b>	<b>MG/PL</b>	<b>PH/PL</b>
<b>1</b>	<b>p=0.0025</b>	p=0.7768	<b>p=0.0246</b>
<b>2</b>	p=0.9511	<b>p&lt;0.0001</b>	<b>p=0.0015</b>
<b>3</b>	p=0.1026	p=0.8581	p=0.1892
<b>4</b>	p=0.5218	p=0.4839	p=1
<b>5</b>	<b>p=0.0354</b>	p=0.0623	p=0.9882
<b>6</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	<b>p=0.0002</b>
<b>7</b>	<b>p=0.0201</b>	p=0.1328	<b>p=0.0012</b>
<b>8</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	p=0.1498	<b>p=0.0067</b>
<b>9a</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	p=0.4294
<b>9b</b>	<b>p=0.0213</b>	<b>p=0.0004</b>	p=0.2414
<b>9c</b>	p=0.1583	p=0.0734	<b>p=0.0083</b>
<b>9d</b>	p=0.8934	<b>p=0.0029</b>	<b>p=0.0054</b>
<b>10a</b>	p=0.9229	p=0.1249	p=0.2038
<b>10b</b>	p=0.9775	p=0.0957	p=0.1380
<b>11</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	p=0.1531	<b>p=0.0118</b>
<b>12</b>	<b>p=0.0065</b>	p=0.0616	p=0.5952
<b>13</b>	<b>p=0.0251</b>	p=0.0595	p=0.9100
<b>14</b>	<b>p=0.0028</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	p=0.2059
<b>15</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	p=0.1305	p=0.0540
<b>16</b>	p=0.3458	p=0.4181	p=0.9753
<b>17a</b>	p=0.0877	p=0.0754	p=0.8320
<b>17b</b>	p=0.2953	<b>p= 0.0105</b>	p=0.1855
<b>17c</b>	<b>p=0.0070</b>	p=0.1130	p=0.4601
<b>18</b>	p=0.5423	p= 0.7240	p=0.4260
<b>19</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	p=0.1185
<b>20</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	p=0.3215
<b>21</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	p=0.8964
<b>22</b>	p=0.0556	p=0.0708	p=0.9570
<b>23</b>	<b>p= 0.0085</b>	<b>p=0.0487</b>	p=0.0998
<b>24</b>	p=0.2986	p=1	p=0.4186
<b>25</b>	<b>p=0.0033</b>	<b>p=0.0089</b>	p=1
<b>26</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	<b>p&lt;0.0001</b>	p=0.0719
<b>27</b>	p=0.4866	p=0.0570	<b>p=0.0234</b>
<b>28</b>	p=0.1093	p=0.0570	p=0.6490
<b>29</b>	p=0.2630	p=0.3445	p=0.0830
<b>30</b>	<b>p=0.0246</b>	p=0.2035	<b>p=0.0041</b>

## **Annexe 9: Transcription des commentaires et des propositions des médecins**

### ➤ **Réponses des médecins généralistes :**

**Q 1 :** « Communiquer, toujours communiquer »

**Q 3 :** « Traitement antipsychotique = Précarité »

**Q 4 :** « Il est très intéressant de motiver les généralistes sur ce sujet auquel on ne pense pas toujours. »

**Q 5 :** « Le suivi avec les psychiatres est impossible, aucun problème avec les cardios et endocs. »

**Q 12 :** « Carnet sur informatique / Rôle du médecin traitant ou infirmières ASALEE. »

**Q 13 :** « Pas assez de lien généraliste-psychiatre faute de temps. »

**Q 22 :** « Je suis médecin en centre pour autiste, tous les ans je fais ecg, poids, imc, suivi bio, la tendance est à la déneuroleptisation. »

**Q 28 :** « Le manque de communication généraliste/psychiatre et même spécialiste en général aboutit à des difficultés de changement et d'adaptation de traitement. »

**Q 29 :** « Je trouve vos propositions 29 et 30 stigmatisantes, ne faisons pas d'un problème=une réponse unique qui réglerait le problème mais plutôt un ensemble de proposition comme : meilleure information, information large envers les patients, traitement par le biais de plaquettes d'information lors de la prescription. »

**Q 30 :** « Le problème essentiel du traitement AP est l'observance, la priorité absolue est l'amélioration de l'observance, même au prix d'une relative tolérance des autres facteurs de risque cardio-vasculaires. Amener un psychotique à neutraliser ses facteurs de risques chargerait encore plus la barque thérapeutique en multipliant les effets secondaires et leur correction. Une éducation par du personnel paramédical spécialisé serait très intéressant à organiser. Assiduité aux conseils et aux soins ? La tolérance au tabac en milieu psychiatrique est institutionnelle et catastrophique pour la santé des patients...et des soignants... »

**Q 33 :** « Les propositions 28/29 et 30 semblent très intéressantes. »

**Q 34 :** « Je n'instaure pas moi-même. »

**Q 39 :** « En fait le suivi somatique devrait être effectué par le médecin généraliste auquel on devrait proposer une formation spécifique. »

**Q 44 :** « L'évolution des recommandations de l'AFSSAPS est un maquis dans lequel le médecin généraliste n'a pas toujours le temps de se perdre. Celle-ci m'avait échappé. 2 : le suivi physique d'un patient traité par AP doit rester pour moi le même qu'un patient dit « normal » mais ce n'est pas toujours facile. 3 : quant à la collaboration et la communication

avec les psychiatres, en particulier en secteur public, le moins qu'on puisse dire est qu'elle est quasi-nulle en particulier dans le sens psychiatre-médecin généraliste. »

**Q 45 :** « Une meilleure communication entre psychiatres et généralistes permettrait un meilleur suivi. La prescription du psy devrait être suivie d'un courrier au généraliste en lui demandant d'assurer le suivi métabolique ou cardio selon nécessité. »

**Q 46 :** « La difficulté tient à la lourdeur de certaines ordonnances qui obligent à faire des choix entre traitement psychique et cardiométabolique (interactions). »

**Q 50 :** « Sur notre secteur l'accès à nos confrères psychiatres est difficile en raison de la démographie. »

**Q 57 :** « Problème pour le suivi des patients de moins de 55 ans, après TA et biologie plus suivis, comparable à la population générale. Peu de communication avec les psychiatres mais déficit numérique +++ et souhait de confidentialité des patients. »

**Q 109 :** « 29 et 30 n'est-ce pas le rôle du médecin traitant ? »

**Q 133 :** « Les patients traités par antipsychotiques sont en général mal observant des traitements psychotropes et médicaux ce qui nous fait aller à l'essentiel et préserver l'observance de l'antipsychotique. »

**Q 142 :** « A l'instar des infirmières ASALEE je pense que dans le cadres de délégation des tâches une infirmière intégrée à une MSP pourrait coordonner ce travail finalement indispensable, nécessaire mais pas suffisant car la pris en charge du psychotique est globale et complexe. »

**Q 150 :** « Psychiatres rares et difficilement joignables. Généralistes débordés, crainte que les patients arrêtent le traitement psy si on parle d'effets secondaires. Patients ne consultant pas souvent le généraliste et réticents à l'ajout de tout traitement supplémentaire. Tout cela ne va t'il pas rester un vœux pieux ? »

**Q 153 :** « Développer la communication Psy-MG en évitant que ce dernier ne soit réduit au seule rôle de somaticien car la MG englobe la psy et non le contraire. Une bonne sensibilisation du Psy et du MG à l'aspect cardio et métabolique est effectivement une bonne chose chez ces patients eux mêmes négligents. »

**Q 166 :** « Le manque d'adhésion aux soins des patients psychotiques (trop souvent déséquilibrés) est selon moi le facteur le plus limitant d'un bon suivi somatique, en particulier cardiométabolique. »

**Q 171 :** « La prescription initiale d'un antipsychotique relève pour moi du psychiatre qui devrait effectivement prévenir des effets secondaires de ce type de médicaments. le suivi physique et biologique relève du médecin généraliste mais le psychiatre devrait plus souvent prendre ces effets en considération, suivi métabolique, cardiovasculaire et hygiène bucco-dentaire. »

**Q 178** : « Former les médecins au départ, les informer par la suite, cela serait largement suffisant, tous les encadrements excessifs n'apportent rien aux patients et ont un coût énorme ».

➤ **Réponses des psychiatres hospitaliers :**

**Q 60** : « EPP sur le syndrome métabolique avec élaboration d'une feuille de suivi utilisée en hôpital de jour. À l'hôpital psychiatrique de Poitiers les patients sont pris en charge par les médecins somaticiens en intra-hospitalier. Le plus difficile est le suivi en CMP pour les liens avec la médecine de ville. »

**Q 67** : « Difficile pour des patients en phase aigüe de faire le point avant le traitement, il faut souvent attendre plusieurs jours ou semaines. Les patients chroniques suivis au CMP font irrégulièrement leurs analyses, ne vont pas voir leur généraliste, qui d'ailleurs, ne fait pas forcément les ECG. »

**Q 68** : « Le CMP serait le lien le plus adapté. »

**Q 71** : « Nous faisons avec l'université de Psycho de la santé de Bordeaux des ateliers d'éducation thérapeutique en psychiatrie pour la dépression, les addictions, la psychose avec l'aide d'un MCU de psycho de la santé. »

**Q 73** : « Mon activité fait que j'ai très peu de patients sous antipsychotiques. »

**Q 77** : « Au centre hospitalier dans lequel je travaille les patients hospitalisés sont très bien suivis par le somaticien. Par contre en ambulatoire nous avons de grandes difficultés pour faire adhérer nos patients à la prise en charge par un médecin généraliste. »

**Q 84** : « S'il n'y a pas de difficultés pour les patients hospitalisés, pour les patients sous antipsychotiques (notamment les schizophrènes) le suivi par un généraliste n'est pas habituel et l'accès au cardiologue reste difficile. »

**Q 85** : « Difficultés à faire accepter par les patients psychotiques et leurs proches l'idée de la toxicité éventuelle des produits prescrits du fait du risque d'arrêt de traitement indispensable par ailleurs ».

**Q 89** : « Ne pas multiplier les intervenants car dans la psychose il y a la peur, si déjà les patients avaient un MG ce serait bien, alors tous les autres c'est beaucoup à la fois et c'est méconnaître la maladie. Restons humbles. »

**Q 93** : « Problème du travail en commun entre psychiatres et généralistes : qui fait quoi ? il faut se mettre d'accord, sinon le patient n'a aucun suivi réel. À l'hôpital, il faut peut-être aussi revoir le rôle du généraliste du service qui n'assure plus le suivi en ambulatoire. »

**Q 95** : « Difficultés à cocher une seule réponse aux questions 22 et 27 »

**Q 97** : « Il est sans doute important pour votre enquête que je vous précise que je suis exclusivement pédopsychiatre dans une institution médicosociale accueillant enfants et adolescents de 6 à 16 ans donc très peu amenée à prescrire des AP. De plus j'ai la chance de

travailler avec un médecin généraliste qui prend en charge les aspects somatiques des jeunes. »

**Q 145 :** Il faut tenir compte de la spécificité de la population traitée : troubles cognitifs, sentiment de persécution et de la réticence vis-à-vis du traitement. Une multiplication des soins et intervenants ou toute « ségrégation » serait nuisible au suivi du traitement. »

**Q 159 :** « La relation entre le médecin traitant et le psychiatre est primordiale. Chacun gère sa partie. »

**Q 181 :** « Travaillant en milieu institutionnel, en collaboration avec le médecin généraliste, je n'ai aucune difficulté quant au suivi et à l'instauration 'une hygiène de vie globalement satisfaisant ( à part le tabagisme) ce qui ne reflète peut être pas la population globale. »

➤ **Réponses des psychiatres libéraux :**

**Q 99 :** « Conscients des insuffisances dans la prévention nous cédon's à l'urgence de la situation pour réagir dans l'après-coup préoccupés essentiellement par le tableau clinique psy. »

**Q 100 :** « Globalement suivi cardiométabolique insuffisant par manque de temps, certainement dommageable pour le patient. »

**Q 101 :** « Le psychiatre que je suis n'est globalement plus compétent en milieu somatique et ne suis pas de façon continue les évolutions de la prise en charge des patients souffrant de troubles métaboliques, même ceux ne prenant pas d'antipsychotiques. A mon sens la prise en charge somatique doit être faite par les somaticiens, à nous de négocier pour la part psychique. »

**Q 105 :** « Bonne chance pour votre intéressante recherche. »

**Q 112 :** « Par rapport à la question 26 j'ai répondu « plutôt pas » car je suis psychiatre libéral et que la communication avec mes confrères spécialistes libéraux est excellente. J'ai été PH pendant 20 ans si je l'étais encore j'aurais répondu « tout à fait » tant la collaboration hôpital psychiatrique /autres spécialités somatiques est difficile. »

**Q 113 :** « Les patients en libéral ne sont pas suivis par le CMP, les interlocuteurs sont donc les médecins traitants. »

**Q 117 :** « Intégrer un suivi somatique à la prise en charge habituelle. »

**Q 118 :** « Le patient comme acteur essentiel et responsable en partie...une rémunération de la part communication/échanges, le DoMolo aura t'il cette fonction ? »

**Q 119 :** « Mes réponses sont peu valables compte tenu que je prescris peu ces antipsychotiques aux effets métaboliques désastreux. »

**Q 128 :** « Plus de collaboration entre les différents professionnels de santé et de responsabilisation des patients. »

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] **Abdelmawla N, Mitchell AJ.** Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1: Risk factors and mechanisms *APT* 2006,2:35-44.
- [2] **Ader M, Garvey WT, Phillips LS et al.** Ethnic heterogeneity in glucoregulatory function during treatment with atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2008 Oct;42(13):1076-85.
- [3] **AFSSAPS.** Mise au point. Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques ; mars 2010 [En ligne] : [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf) (Consulté le 10/09/2011).
- [4] **AFSSAPS.** Interactions médicamenteuses des neuroleptiques : modification de libellé. [En ligne] [http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Interactions-medicateuses-des-neuroleptiques-donnant-des-torsades-de-pointes-modification-de-libelle/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Interactions-medicateuses-des-neuroleptiques-donnant-des-torsades-de-pointes-modification-de-libelle/(language)/fre-FR) (Consulté le 20/06/2012)
- [5] **Albert SG, Grossberg GT, Thaipisuttikul PJ, Scouby J, Green E.** Atypical antipsychotics and the risk of diabetes in an elderly population in long-term care: a retrospective nursing home chart review study. *J Am Med Dir Assoc.* 2009 Feb;10(2):115-9.
- [6] **Alberti GK, Eckel RH, Grundy SM et al.** Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-45.
- [7] **Alexander GC, Galhager SA, Mascola R et al.** Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Feb;20(2):177-84.
- [8] **Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP.** Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 Suppl 2:5-99.
- [9] **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* 1999;156(11):1686-96.
- [10] **Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL et al.** Obesity Among Those with Mental Disorders: A National Institute of Mental Health Meeting Report, *Am J Prev Med* 2009 Apr ; 36( 4) : 341-50.
- [11] **Ameli.** Points de repères no 3. Coût des trente affections de longue durée. Octobre 2006. [En ligne] [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Points\\_de\\_repere\\_n\\_3.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_3.pdf) (Consulté le 10/09/2012).
- [12] **American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity.** Consensus Development Conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
- [13] **American Psychiatric Association, Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGLashan TH, Miller AL et al.** Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Second edition. Arlington (VA): APA;2004.*
- [14] **Arango C, Bobes J, Kirkpatrick B et al.** Psychopathology, coronary heart disease and metabolic syndrome in schizophrenia spectrum patients with deficit versus non-deficit schizophrenia: Findings from the CLAMORS study, *Eur Neuropsychoph*, 2011 Dec ; 21(12) : 867-75.
- [15] **Baloescu A.** Side effects of atypical antipsychotics - prediction factor for compliance, *Eur Neuropsychopharmacol* 2006 ; 16 (Suppl.4) : 404.

- [16] **Belhani D, Frassati D, Mégard R et al.** Cardiac lesions induced by neuroleptic drugs in the rabbit. *Exp.Toxicol.Pathol* 2006 ; 57 : 207-12.
- [17] **BiostaTGV** [En ligne] : <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests>. (Consulté le 10/07/2012)
- [18] **Birkenaes A, Birkeland K, Engh J et al.** Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Apr;28(2):132-7.
- [19] **Bobes J, Arango C, Aranda P et al.** on behalf of the CLAMORS Study Collaborative Group, Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: Results of the CLAMORS Study, *Schizophr Res*, 2007 Feb;90( 1-3) :162-73.
- [20] **Bobes J, Arango C, Aranda P et al.** on behalf of the CLAMORS Study Collaborative Group, Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizoaffective disorder treated with antipsychotics: Results from the CLAMORS study, *Eur Psychiatry*, 2012 may; 27(4):267-74.
- [21] **Bobes J, Cañas F, Rejas J, Mackell J.** Economic consequences of the adverse reactions related with antipsychotics: an economic model comparing tolerability of ziprasidone, olanzapine, risperidone, and haloperidol in Spain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004 Dec;28(8):1287-97.
- [22] **Bohn I, Aubert JP, Guegan M et al.** Patients psychiatriques ambulatoires Quelle coordination des soins ? *Rev Prat Med Gen*, 2007 mai ; 21 : 511-4.
- [23] **Bonnot O, Holzer L.** Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent, *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* 2012 Jan ; 60(1) : 12-9.
- [24] **Bret M , Bret P.** Le point sur les antipsychotiques atypiques *Pharm Hosp* ; 38 (152) : 5-29.
- [25] **Brown AD, Barton DA, Lambert GW.** Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: autonomic mechanisms and implications for treatment. *CNS Drugs* 2009; 23:583-602.
- [26] **Brunero S, Lamont S.** Health behaviour beliefs and physical health risk factors for cardiovascular disease in an outpatient sample of consumers with a severe mental illness: a cross-sectional survey. *Int J Nurs Stud.* 2010 Jun;47(6):753-60.
- [27] **Bourguel Y, Le Fur F, Mousquès J, Yilmaz E.** La coopération médecins généralistes/infirmières améliore le suivi des patients diabétiques de type 2. Principaux résultats de l'expérimentation ASALEE. *Questions d'économie de la santé* 2008 ;136 :1-8.
- [28] **Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al.** Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull.* 2010 Jan;36(1):71-93.
- [29] **Buysschaert M.** Le syndrome métabolique : Nouvelles définitions et conséquences *Louvain médical* 2006 ; 125, 3 : S79-81.
- [30] **Byrne CD, Wild SH.** The global burden of the metabolic syndrome and its consequences for diabetes and cardiovascular disease. In: Byrne CD, Wild SH (eds). *The metabolic syndrome.* West Sussex: Wiley, 2005:1-42.
- [31] **Castillo MC, Lannoy V, Seznec JC et al.** Étude des représentations sociales de la schizophrénie dans la population générale et dans une population de patients schizophrènes, *L'Evolution Psychiatrique*, 2008 Dec ;73(4) :615-28.
- [32] **Chabroux S, Haffen E, Penfornis A.** Diabetes and second-generation (atypical) antipsychotics. *Ann Endocrinol (Paris).* 2009 Sep;70(4):202-10.
- [33] **Choong E, Solida A, Lechaire C, Conus P, Eap CB.** Follow-up of the metabolic syndrome induced by atypical antipsychotics: recommendations and pharmacogenetics perspectives. *Rev Med Suisse.* 2008 Sep 17;4(171):1994-6, 1998-9.
- [34] **Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J et al.** Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2011 Oct 8;378(9799):1306-15.

- [35] **CNOM (Conseil national de l'ordre des médecins)**. Annuaire du conseil national de l'ordre des médecins / Psychiatres de la région Poitou-Charentes [En ligne ] <http://www.conseil-national.medecin.fr/annuaire/resultats> (consulté le 25/03/2012).
- [36] **CNOM**. Annuaire du conseil national de l'ordre des médecins / Médecins généralistes de la région Poitou-Charentes [En ligne] <http://www.conseil-national.medecin.fr/annuaire/resultats> (Consulté le 25/03/2012).
- [37] **CNOM** La démographie médicale à l'échelle des bassins de vie en région Poitou-Charentes. Situation au 1<sup>er</sup> juin 2011 [En ligne] [http://www.conseil-national.medecin.fr/system/files/Atlas\\_Poitou\\_Charentes\\_2011.pdf?download=1](http://www.conseil-national.medecin.fr/system/files/Atlas_Poitou_Charentes_2011.pdf?download=1)(Consulté le 18 juillet 2012).
- [38] **Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P** .Does Antipsychotic Polypharmacy Increase the Risk for Metabolic Syndrome? *Schizophr Res.* 2007 January ; 89(1-3): 91–100
- [39] **Correll CU, Frederickson AM, Kane JM**. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar Disord.* 2008;10:788–797.
- [40] **Correll CU, Lencz T, Malhotra A**. Antipsychotics drugs and obesity *Trends Mol Med.* 2011 Feb;17(2):97-107.
- [41] **Correll CU, Manu P, Olshanskiy V et al**. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA.* 2009 Oct 28;302(16):1765-73. Erratum in: *JAMA.* 2009 Dec 2;302(21):2322.
- [42] **Corruble E**. Effets cardio-vasculaires des antipsychotiques : synthèse pour le clinicien, *Encephale*, 2007 Dec ;33(1) : 27-30.
- [43] **Costentin J**. Bases sémantiques et pharmacologiques d'une nouvelle classification des antipsychotiques. *Psychiatri Sci Hmu Neurosci.*(2009) 7 : 31-34.
- [44] **Coulter DM, Bate A, Meyboom RH et al**. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *BMJ* 2001 ; 322 : 1207-09.
- [45] **Cradock O'Leary J, Young AS, Yano EM et al**. Use of general medical services by VA patients with psychiatric disorders. *Psychiatr Serv* 2002;53:874-8.
- [46] **Daumit GL, Anthony CB, Ford DE et al**. Pattern of mortality in a sample of Maryland residents with severe mental illness. *Psychiatry Res.* 2010 Apr 30;176(2-3):242-5.
- [47] **Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah H, McEvoy J et al**. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res* 2008;105:175–87.
- [48] **De Hert M, Correll CU, Bobes J et al** Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
- [49] **De Hert M, Correll CU, 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.
- [50] **De Hert M, Dekker JM, Wood D. et al**. Maladie cardiovasculaire et diabète chez les sujets souffrant d'une maladie mentale sévère. Déclaration de position de l'European Psychiatric Association (EPA), soutenue par l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) et l'European Society of Cardiology (ESC), *Eur Psychiatry* 2009 ;4 :412-24.
- [51] **De Hert M, Correll CU, Cohen D**. Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. *Schizophr Res* 2010 ;117 : 68–74.
- [52] **De Hert M, Vancampfort D, Correll CU et al**. Guidelines for screening and monitoring of cardio metabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry.* 2011 Aug;199(2):99-105.
- [53] **De Leon J, Susce MT, Johnson M et al**. A clinical study of the association of antipsychotics with hyperlipidemia. *Schizophr Res.* 2007 May;92(1-3):95-102.

- [54] **Delay J, Deniker P.** Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes, *Masson Ed, Paris* 1961.
- [55] **Dickerson FB, Brown CH, Daumit GL et al.** Health status of individuals with serious mental illness. *Schizophr Bull* 2006;32:584–9.
- [56] **Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M et al.** Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 2;55(9):934-47.
- [57] **Druss BG, Bradford WD, Rosenheck RA et al.** Quality of medical care and excess mortality in older patients with mental disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2001 Jun;58(6):565-72.
- [58] **Dufresne C, Gallarda T.** La place des antipsychotiques dans la prise en charge des troubles du comportement de la personne âgée, *Encéphale.* 2008 Dec ; 34 (Suppl6) :242-8.
- [59] **Eaton W.** Mortality gap between people with schizophrenia or bipolar disorder and the general population persists in England. *Evid Based Ment Health.* 2012 Feb;15(1):14.
- [60] **EHESP (École des hautes études en santé publique)** « la reconnaissance légale du Handicap psychique dans un contexte de changements institutionnels : quelles avancées ? quelles ouvertures ? » 2010 [En ligne] [http://ressources.ensp.fr/memoires/2010/mip/groupe\\_11.pdf](http://ressources.ensp.fr/memoires/2010/mip/groupe_11.pdf) (Consulté le 12/09/2012).
- [61] **Essock SM, Miller AL, Buchanan RW et al.** Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161: 1334-49.
- [62] **Fan X, Liu EY, Hoffman VP, Potts AJ, Sharma B, Henderson DC.** Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio: a surrogate to predict insulin resistance and low-density lipoprotein cholesterol particle size in nondiabetic patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2011 Jun;72(6):806-12.
- [63] **Fédération française de psychiatrie.** Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques. *Conférence de consensus des 23 et 24 janvier 2003. Paris : FFP ; 2003.*
- [64] **Feldman PD, Hay LK, Deberdt W, Kennedy JS et al.** Retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in a geriatric population in the United States. *J Am Med Dir Assoc.* 2004 Jan-Feb;5(1):38-46.
- [65] **Filik R, Sipos A, Kehoe PG, Burns T et al.** The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2006 Apr;113(4):298-305.
- [66] **Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M et al** Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry* 2008;69:514–519.
- [67] **Fontaine K, Heo M, Harrigan E et al.** Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res* 2001 ;101 : 277-288.
- [68] **Franck N, Thibaut F.** Modalités d'utilisation des neuroleptiques. *EMC-Psychiatrie* 2005 ; 2 :300-39.
- [69] **Franck N, Thibaut F.** Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. *EMCPsychiatrie* 2005 ;2 :282-299.
- [70] **Franck N.** Neuroleptiques 2005 janvie [En ligne] <http://www.isc.cnrs.fr/jea/nfranck.html> (consulté le 18/04/2012).
- [71] **Gasquet I.** Utilisation des antipsychotiques, *Encéphale.* 2007 Dec ; 33(5) : 153-56.
- [72] **Gignoux-Froment F.** Les antipsychotiques en médecine générale : Diagnostic, surveillance et prise en charge du syndrome métabolique. Thèse de médecine générale. Paris V : *Faculté de médecine Paris Descartes*, avril 2009, 174 p.
- [73] **Gillies M, Jhund P S, Mac Teague K et al.** Prior psychiatric hospitalization is associated with excess mortality in patients hospitalized with non-cardiac chest pain: a data linkage study based on the full Scottish population (1991-2006). *Eur. Heart J.* 2012; 33 : 760-67.

- [74] **Giskes K, van Lenthe F, Avendano-Pabon M, Brug J.** A systematic review of environmental factors and obesogenic dietary intakes among adults: are we getting closer to understanding obesogenic environments? *Obes Rev.* 2011 May;12(5):e95-e106.
- [75] **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(1):45–53.
- [76] **Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W.** QT interval: how to measure it and what is “normal.” *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:333-336.
- [77] **Grima M.** Les neuroleptiques. [En ligne] <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr> [en ligne] 2004. mise à jour janvier 2008. [http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco\\_Chap2-neuroleptiques\\_2008.pdf](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap2-neuroleptiques_2008.pdf) (Consulté le 18/04/2012).
- [78] **Gury C, Advenier E, Canceil O, et al.** Allongements de l'intervalle QT et risque de survenue de torsade de pointes chez des patients traités par antipsychotiques. *J Pharm Clin* 2002;21:47-55.
- [79] **Haddad PM, Anderson IM.** Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs.* 2002;62(11):1649-71.
- [80] **Haffen E.** Mort subite des patients schizophrènes : facteurs prédisposants, *Encéphale*, 2007 Dec ; 33(5) :180-6.
- [81] **Hagg S, Spigset O, Bate A et al.** Myocarditis related to clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2001 ; 21 (4) : 382-8.
- [82] **Hammerman A, Dreiherr J, Klang SH et al.** Antipsychotics and diabetes: an age-related association. *Ann Pharmacother.* 2008 Sep;42(9):1316-22.
- [83] **Hardy-Baylé MC.** Quelle coopération entre médecins généralistes et secteurs de psychiatrie ? *Pluriels nov 2011 ; 92/93 :2-4.*
- [84] **Hardy-Baylé MC.** Recommandations de bonne pratique sur le thème de la coopération Psychiatres-Médecins généralistes : améliorer les échanges d'informations.[En ligne] <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbmxiZjZcHN5fGd4OjI5NzIxMjE5MzYxMTA0Zjg>. (Consulté le 12/09/2012).
- [85] **HAS (Haute Autorité de Santé).** Commission de la transparence sur le Xeroquel, juin 2011, [en ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/xeroquel\\_-\\_ct-9399.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/xeroquel_-_ct-9399.pdf) (Consulté le 20/07/2012).
- [86] **HAS.** Guide ALD 23 « Troubles bipolaires » mai 2009, [en ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald\\_23\\_\\_gm\\_troubles\\_bipolaires\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_23__gm_troubles_bipolaires_web.pdf) (Consulté le 20/07/2012).
- [87] **HAS.** Guide ALD 23 « Schizophrénies » juin 2007 [en ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide\\_ald23\\_schizophr\\_juin\\_07.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf) (Consulté le 20/07/2012).
- [88] **HAS.** Recommandations de bonne pratique, « Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs » ,mai 2009, [en ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie\\_dalzheimer-troubles\\_du\\_comportement\\_perturbateurs-recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-recommandations.pdf) (consulté le 21/07/2012).
- [89] **HAS.** Synthèse d'avis de la commission de transparence, Antipsychotiques de seconde génération : progrès thérapeutique modéré dans le traitement de la schizophrénie, [en ligne] : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/antipsychotiques\\_14032012\\_synthese.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/antipsychotiques_14032012_synthese.pdf) (Consulté le 20/07/2012).
- [90] **Haupt DW, Fahnestock PA, Flavin KA et al.** Adiposity and insulin sensitivity derived from intravenous glucose tolerance tests in antipsychotic-treated patients. *Neuropsychopharmacology.* 2007 Dec;32(12):2561-9.
- [91] **Haupt DW, Rosenblatt LC, Kim E, Baker RA, Whitehead R, Newcomer JW.** Prevalence and predictors of lipid and glucose monitoring in commercially insured patients treated with second-generation antipsychotic agents. *Am J Psychiatry.* 2009 Mar;166(3):345-53.

- [92] **Hautecouverture S, Limosin F, Rouillon F.** Epidemiology of schizophrenic disorders. *Presse Med.* 2006 Mar;35(3 Pt 2):461-8.
- [93] **Hemrich K, Kappel BA, Paul NE et al.** Antipsychotic drugs increase adipose stem cell differentiation--implications for treatment with antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol.* 2011 Oct;31(5):663-5.
- [94] **Holt RI, Pendlebury J, Wildgust HJ, Bushe CJ.** Intentional weight loss in overweight and obese patients with severe mental illness: 8-year experience of a behavioral treatment program. *J Clin Psychiatry.* 2010 Jun;71(6):800-5.
- [95] **Honkola J, Hookana E, Malinen S. et al.** Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during acute coronary event. *Eur. Heart J.* 2012; 33. p 745-51.
- [96] **Hood SD, Kenneth GD.** Antipsychotics. *Psychiatry* 2007 ; 6(7) :295-300.
- [97] **Jin H, Folsom D, Sasaki A et al.** Increased Framingham 10- year risk of coronary heart disease in middle-aged and older patients with psychotic symptoms. *Schizophr Res.* 2010;125 :295-99.
- [98] **Jolly K, Gammage MD, Cheng KK et al.** Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Nov;68(5):743-51.
- [99] **Jullien D.** Physiopathologie du syndrome métabolique *Ann dermatol* 2008 ;135(S4) :243-48.
- [100] **Kahn R, Buse J, Ferrannini E et al.** The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304 in de Hert M et al Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry.* 2009 Feb;8(1):15-22.
- [101] **Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al.** Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371(9618):1085-97.
- [102] **Kamble PS, Mullen PD, VonVille H, Aparasu RR.** PMH21 A Systematic Review of Effect of Antipsychotic Agents on Mortality in Schizophrenia, *Value in Health*,2012 June ;15(4) : 85
- [103] **Kane J et al.** Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic : a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 1988 ; 45 : 789-96.
- [104] **Kane JM.** Creating a health care team to manage chronic medical illnesses in patients with severe mental illness: the public policy perspective. *J Clin Psychiatry.* 2009;70 Suppl 3:37-42.
- [105] **Keitner GI.** Adding atypical antipsychotics to antidepressants increases response in treatment-resistant major depression but increases discontinuation as a result of adverse events. *Evid Based Med.* 2010 Feb;15(1):19-20.
- [106] **Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB, Andersen PK.** Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry.*2010 Oct;197(4):266-71.
- [107] **Kilian JG, Kerr K ,Lawrence C, Celermajer D.** Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999;354 :1841-45.
- [108] **Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F et al.** Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD006569.
- [109] **Kovess V et al.** The state of Mental health in the european Union. 2004 [En ligne] [http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_projects/2001/monitoring/fp\\_monitoring\\_2001\\_frep\\_06\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_projects/2001/monitoring/fp_monitoring_2001_frep_06_en.pdf) (Consulté le 13/09/2012).
- [110] **Kovess-Masfety V, Alonso J, Brugha TS, Angermeyer MC, Haro JM, Sevilla-Dedieu C.** ESEMED/MHEDEA 2000 Investigators. Differences in lifetime use of services for mental health problems in six European countries. *Psychiatr Serv.* 2007 Feb;58(2):213-20.
- [111] **Kreyenbuhl J, Medoff DR, Seliger SL, Dixon LB.** Use of medications to reduce cardiovascular risk among individuals with psychotic disorders and Type 2 diabetes. *Schizophr Res.* 2008 Apr;101(1-3):256-65.

- [112] **Kusumi I, Ito K, Honda M et al.** Screening for diabetes using Japanese monitoring guidance in schizophrenia patients treated with second-generation antipsychotics: a cross-sectional study using baseline data. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011 Jun;65(4):349-55.
- [113] **Labarthe G.** Les consultations et visites des généralistes, un essai de typologie. *DRESS : Etudes et résultats* 2004 juin;315 :1-11.
- [114] **Laborit H, Huguenard P.** Un nouveau stabilisateur neurovégétatif : le 4560 RP. *Presse med* (1952) 60 : 206-208.
- [115] **Lambert M, Conus P, Eide P et al.** Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *Eur Psychiatr* 2004 ;19 :415-22.
- [116] **Laporte A, Le Méner E, Chauvin P.** La santé mentale et les addictions des personnes sans logement personnel : quelques éclairages issus d'une enquête de prévalence en Île-de-France". Les travaux de l'Observatoire 2009-2010, Paris, ONPES - La Documentation française, p. 413-34.
- [117] **Lecante M.** Coordination entre médecins généralistes et psychiatres, enquête auprès de 58 médecins généralistes en Charentes-Maritime. *Mémoire de médecine générale. Université de Poitiers.* 2009. 33p.
- [118] **Lepping P, Delieu J, Mellor R et al.** Antipsychotic medication and oxidative cell stress: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2011 Mar;72(3):273-85.
- [119] **Leucht S, Burkard T, Henderson J et al.** Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:317-33.
- [120] **Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR et al.** Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009 Jan 3;373(9657):31-41.
- [121] **Leucht S, Pitschel G et al.** Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Research* 1999 ;35 :51-68.
- [122] **Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, Davis JM.** Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012 Jun 2;379(9831):2063-71.
- [123] **Le Goaziou.** L'équipement du cabinet médical. *Exercer* 2003 Dec ; 67:20-6.
- [124] **Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al.** Clinical Antipsychotic Trials of intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
- [125] **Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al.** Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005 ; 353:1209-1223.
- [126] **Llorca PM, Courtet P, Martin P et al.** Recommandations formalisées d'experts (RFE). Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : résultats. *Encéphale* 2010;36(Suppl. 4):S86-102.
- [127] **Mackin P, Waton T, Watkinson HM, Gallagher P.** A four-year naturalistic prospective study of cardiometabolic disease in antipsychotic-treated patients. *Eur Psychiatry.* 2012 Jan;27(1):50-5.
- [128] **Marder SR, Essock SM, Miller AL et al.** Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004 Aug;161(8):1334-49.
- [129] **Martínez Romero G, Peris Martí JF, Gomar Fayos J et al.** Utilisation of atypical antipsychotic drugs in institutionalised elderly persons and prevalence of metabolic alterations. *Farm Hosp.* 2010 May-Jun;34(3):139-47.
- [130] **Mastroianni A, Bruois C.** Treatment of psychosis: an eventful history. *Rev Med Suisse.* 2006, 15;2(53):482-3.
- [131] **Mathys M, Blaszczyk A, Busti A.** Incidence of abnormal metabolic parameters and weight gain induced by atypical antipsychotics in elderly patients with dementia. *Consult Pharm.* 2009 Mar;24(3):201-9.

- [132] **McCreadie RG, Padmavati R, Thara R, Srinivasan TN.** Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never-medicated chronically ill patients with schizophrenia: 18-month follow-up. *Br J Psychiatry* 2002;181:135–7.
- [133] **McEvoy JP, Meyer JM, Goff, DC et al.** Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr. Res.* 2005 ;80 :19–32.
- [134] **Menon R, Nair S et al.** Antipsychotics, QTc Prolongation and the Elderly. *Clinical Geriatrics, May* 2009,17 :18-24.
- [135] **Meyer JM , Carol E Koro.** The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review, *Schizophr Res, 2004 Sep ; 70(1) : 1-17.*
- [136] **Meyer JM , Davis VG et al.** Impact of antipsychotic treatment on nonfasting triglycerides in the CATIE Schizophrenia Trial phase 1 *Schizophr Res* 2008 ;103:104–9.
- [137] **Meyer JM, Davis VG, Goff DC, Mc Evoy JP et al.** Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res.* 2008 Apr;101(1-3):273-86.
- [138] **Meyer JM, Simpson GM.** From chlorpromazine to olanzapine: a brief history of antipsychotics. *Psychiatr Serv.* 1997 Sep;48(9):1137-9
- [139] **Miller CH, Mohr F, umbricht D et al.** The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone, and conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998;59(2):69-75.
- [140] **Misawa F, Shimizu K, Fujii Y, Miyata R et al.** Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2011 Jul 26;11:118.
- [141] **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):125-47.
- [142] **Shobo M, Yamada H et al.** Two models for weight gain and hyperphagia as side effects of atypical antipsychotics in male rats: Validation with olanzapine and ziprasidone *Behavioural Brain Research* 216 (2011) 561–568.
- [143] **Moeller KE, Rigler SK, Mayorga A, Nazir N, Shireman TI.** Quality of monitoring for metabolic effects associated with second generation antipsychotics in patients with schizophrenia on public insurance. *Schizophr Res.* 2011 Mar;126(1-3):117-23.
- [144] **Naber D, Karow A, Lambert M.** Subjective well-being under the neuroleptic treatment and its relevance for compliance. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2005;(427):29-34.
- [145] **Naber D.** Subjective well-being under neuroleptic treatment. Relevance for compliance and remission. *Eur Psychiatr* 2009, 24 Suppl. 1 : 251.
- [146] **Narang P, El-Refai M, Parlapalli R, Danilov L, Manda S, Kaur G, Lippmann S.** Antipsychotic drugs: sudden cardiac death among elderly patients. *Psychiatry (Edgmont).* 2010 Oct;7(10):25-9.
- [147] **National Institute for Health and Clinical Excellence.** Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: NICE; 2009.
- [148] **Nelson JC, Papakostas GI.** Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980-91.
- [149] **Newcomer JW.** Comparing the safety and efficacy of Atypical Antipsychotics in psychiatric patients with comorbid medical illness. *C Clin Psychiatry* 2009 ;70(3): 30-36.
- [150] **Newcomer JW.** Antipsychotic Medications : Metabolic and Cardiovascular Risk. *J Clin Psychiatry* 2007 ; 68 (S4), 8-13.

- [151] **Nielsen J, Skadhede S, Correll CU.** Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Aug;35(9):1997-2004.
- [152] **Norton J, de Roquefeuil G et al.** Prévalence des troubles psychiatriques en médecine générale selon le patient health questionnaire : adéquation avec la détection par le médecin et le traitement prescrit. *Encephale* Dec 2009;35(6):560-9.
- [153] **Nuevo R, Chatterji S, Fraguas D et al.** Increased risk of diabetes mellitus among persons with psychotic symptoms: results from the WHO World Health Survey. *J Clin Psychiatry*. 2011 Dec;72(12):1592-9.
- [154] **Nuss P, De Carvalho W, Blin P et al.** Pratiques thérapeutiques dans la prise en charge des patients souffrant de troubles bipolaires en France. Étude TEMPPPO. *Encephale*. 2012 Feb ; 38(1) :75-85.
- [155] **Oriot P, Feys JL, Mertens de Wilmars S et al.** Insulin sensitivity, adjusted beta-cell function and adiponectinaemia among lean drug-naive schizophrenic patients treated with atypical antipsychotic drugs: a nine-month prospective study. *Diabetes Metab*. 2008 Nov;34(5):490-6.
- [156] **Osborn DP, Baio G, Walters K, Petersen I et al** Inequalities in the provision of cardiovascular screening to people with severe mental illnesses in primary care: cohort study in the United Kingdom THIN Primary Care Database 2000-2007. *Schizophr Res*. 2011 Jul;129(2-3):104-10.
- [157] **Pariente A, Fourrier-Réglat A, Ducruet T et al** Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Arch Intern Med*. 2012 Apr 23;172(8):648-53.
- [158] **Parks J, Svendsen D, Singer P et al.** Morbidity and mortality in people with serious mental illness. Alexandria: National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD) *Medical Directors Council*, 2006.
- [159] **Parsons B, Allison DB, Loebel A et al.** Weight effects associated with antipsychotics: A comprehensive database analysis. *Schizophr Res* 110 (2009) 103–110.
- [160] **Ray WA, Chung CP, Murray KT et al.** Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):225-35. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Oct 29;361(18):1814.
- [161] **Rouillon F, Van Ganse E, Arnaud R et al.** Surveillance et fréquence des facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients souffrant de schizophrénie : Étude EPIONE. *6e Congrès de l'Encéphale, Paris, 2008 jan.* . Poster PO-261.
- [162] **Rouillon F.** Épidémiologie du trouble bipolaire. *Ann Med Psychol* (2009);167:793–95.
- [163] **Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S et al** 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 Nov;123(2-3):225-33
- [164] **Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P.** Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf* 2010 ; 33 (4), 273–88.
- [165] **Saha S, Chant D, McGrath J.** A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time ? *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Oct;64(10):1123-31.
- [166] **Samalin L, Llorca PM.** Approche méthodologique de la variabilité inter « Guidelines » : exemples dans la prise en charge du trouble bipolaire, *Encephale*. 2012 Apr ;38(2) : 126-132.
- [167] **Saoud M, d'Amato T.** La schizophrénie de l'adulte : Des causes aux traitements, 2006, Masson, Paris, 184-85.
- [168] **Saravane D, Fève B, Frances Y, Corruble E et al;** avec le soutien institutionnel du laboratoire Lilly. Élaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. *Encephale*. 2009 Sep;35(4):330-9
- [169] **Saravane D, Gilquin AF.** Dépistage des pathologies psychiatriques en institution psychiatrique. *Psycho-Oncol* Feb 2010 4 :12-6.
- [170] **Scheen AJ, Van Winkel R, De Hert MA.** Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques, *Médecine des Maladies Métaboliques* 2008 Dec ; 2( 6) : 593-99.

- [171] **Scheen AJ, Gillain B, De Hert M.** Maladie cardiovasculaire et diabète chez les personnes atteintes d'une maladie mentale sévère: 2<sup>ème</sup> partie Évaluation du risque et stratégie de prise en charge. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2010 Mar, 43(1) 223-30.
- [172] **Scheen AJ, Gillain B, De Hert M.** Maladie cardiovasculaire et diabète chez les personnes atteintes d'une maladie mentale sévère: 1<sup>ère</sup> partie. Épidémiologie et influence des médicaments psychotropes. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2010 Feb, 4(1) 93-102.
- [173] **Senon JL, Richard D.** *Médicaments 3<sup>ème</sup> ed*, Le moniteur, Paris, 2007:275-319.
- [174] **Simand M, Windey C.** Collaborations médecins généralistes et psychiatres : cas particulier du syndrome métabolique sous antipsychotiques atypiques. Thèses de médecine générale et de psychiatrie. *Grenoble : Université Joseph Fourier. Janvier 2012 ; 57 p.*
- [175] **Simon V, van Winkel R, De Hert M.** Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J. Clin.Psychiatry* 2009 ; 70 : 1041–50.
- [176] **Smith M, Hopkins D, Peveler RC et al.** First-v.second generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008;192:406–11.
- [177] **Smith S, Yeomans D, Bushe CJ, Eriksson C et al.** A well-being programme in severe mental illness. Baseline findings in a UK cohort. *Int J Clin Pract.* 2007 Dec;61(12):1971-8.
- [178] **Smogur M.** Antipsychotiques et prise de poids. *Pharma-Flash* 2009 juin ;36 (2) : 5-8.
- [179] **Starrenburg FC, Bogers JP.** How can antipsychotics cause Diabetes Mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *Eur Psychiatry.* 2009 Apr;24(3):164-70.
- [180] **Suarez D, Haro JM.** Overview of the findings from the European SOHO study. *Expert RevNeurother* 2008;8:873-80.
- [181] **Suvisaari J, Perälä J, Saarni SI et al.** Coronary heart disease and cardiac conduction abnormalities in persons with psychotic disorders in a general population. *PsychiatryRes.* 2010;175 :126-32.
- [182] **Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan M.** Antipsychotics, mortality and schizophrenia: What are the facts? *Schiz Res* 2011 Dec ; 133(1–3) : 262-3.
- [183] **Thomas P.** Psychosocial and economic issues related to physical health in psychiatric illness. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008 May ; 18(2) 2 :115-20.
- [184] **Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al** 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.
- [185] **Timour Q, Frassati D, Descotes J et al.** Sudden death of cardiac origin and psychotropic drugs. *Front Pharmacol.* 2012;3:76.
- [186] **Trojak B, Pinoit JM, André D, Bonin B et al.** Risque cardiovasculaire des antipsychotiques, une surveillance nécessaire de l'intervalle QT *Presse Med.* 2006 Apr;35(4 Pt 2):699-704.
- [187] **Ucok A, Gaebel W.** Side effects of atypical antipsychotics : a brief overview. *World Psychiatry* 2008;7(1):58-62.
- [188] **Vaille C, Védie C, Azorin JM.** Mort subite, antipsychotiques et schizophrénie *Annales medico-psychologiques*, 169 (2011) 269-275.
- [189] **Van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D et al.** Screening for diabetes and other metabolic abnormalities in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: evaluation of incidence and screening methods. *J Clin Psychiatry* 2006;10:1493-500.
- [190] **Vieweg WV.** Mechanisms and risks of electrocardiographic QT interval prolongation when using antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2002 ; 63 Suppl 9 : 18-24.
- [191] **Vreeland B, Minsky S, Menza M et al.** A program for managing weight gain associated with atypical antipsychotics. *Psychiatr Serv.* 2003 Aug;54(8):1155-7.

- [192] **Wang P, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer M.** Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med.* 2005.
- [193] **Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG.** Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry.* 2011 Feb;23(1):40-7.
- [194] **Weinmann S, Read J, Aderhold V.** Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res.* 2009 Aug;113(1):1-11.
- [195] **Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E.** QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl Int.* 2011 Oct;108(41):687-93.
- [196] **Younès N, Gasquet I, Gaudebout P, Chaillet MP, Kovess V, Falissard B et al.** General Practitioners' opinions on their practice in mental health and their collaboration with mental health professionals. *BMC Fam Pract* 2005;6(1):18.

## Résumé

**Introduction** : Les antipsychotiques (AP) sont responsables de troubles cardiométaboliques, surtout ceux de seconde génération (APSG). Les patients traités sont par ailleurs plus exposés au risque cardiovasculaire. Un suivi spécifique est recommandé par les sociétés savantes.

**Objectifs** : 1/Évaluer le profil et l'évolution d'utilisation des AP en France. 2/Faire un état des lieux descriptif et comparatif du suivi cardiométabolique réalisé par les psychiatres et les généralistes. 3/Recueillir leurs avis concernant des propositions d'amélioration d'organisation.

**Méthodes** : 1/Analyse descriptive des données de remboursements de la CNAMTS entre 2008 et 2010. 2/Étude transversale par enquête auprès de 150 médecins généralistes (MG), 80 psychiatres hospitaliers (PH) et 70 psychiatres libéraux (PL) de la région Poitou-Charentes.

**Résultats** : 1/Une utilisation croissante des AP (+4,5%), surtout des APSG (+16,9%). Une baisse de ceux de première génération (-1,5%), qui restent les plus prescrits (63,8%). La cyamémazine, la rispéridone et l'olanzapine étaient dans l'ordre les trois molécules les plus remboursées en 2010. 2/Un taux de réponse de 60%. Le suivi cardiométabolique des patients est insuffisant. Les psychiatres suivent moins le poids et la pression artérielle que les MG ( $p < 0,05$ ). La pratique du suivi lipidique et glucidique se généralise (MG et PH  $\geq 74\%$  ; PL 61%) mais pas de l'ECG (MG 19% ; PL 30% ; PH 58%). Les MG ne connaissent pas suffisamment les recommandations (14%) et se sentent isolés (73%). Ils expriment des difficultés à réaliser ce suivi (49%), un manque de formation (68%) et des difficultés de communication avec les psychiatres (85%). 3/Le médecin traitant doit être l'acteur principal du suivi (PH 75% ; PL 74% ; MG 58%). Développer la collaboration entre psychiatres et généralistes est jugée indispensable ( $\geq 96\%$ ). Développer un carnet de suivi est apparu intéressant ( $\geq 60\%$ ). L'organisation dans un lieu et/ou par un personnel dédié n'est pas considérée nécessaire.

**Conclusion** : Le généraliste doit être formé afin d'assurer le suivi cardiométabolique des patients. Un système plus collaboratif favorisant le transfert d'informations et de compétences est primordial. Un carnet de suivi serait un bon support à la communication, à la qualité et à la continuité du parcours de soins.

**Mots clés** : antipsychotique, neuroleptique, schizophrénie, trouble bipolaire, maladie mentale sévère, cardiométabolique, métabolique, poids, obésité, diabète, dyslipidémie, QTc, mort subite, torsades de pointes, ECG, psychiatrie, médecine générale.



UNIVERSITÉ DE POITIERS

Faculté de Médecine et de  
Pharmacie



## SERMENT

✕✕✕

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

✕✕✕