

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement

le 3 Juin 2014 à POITIERS

par Mademoiselle LECLUSE Agnès

née le 20/08/1988

**Syndrome métabolique sous antipsychotiques
atypiques :**

à propos de cas chez des patients schizophrènes

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Monsieur GAVID Pierre, pharmacien d'officine

Directeur de thèse : Madame DEJEAN Catherine, Maître de conférence
universitaire



PHARMACIE

Professeurs

- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, Chimie Thérapeutique
- LEVESQUE Joël, Pharmacognosie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maitres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Chimie Analytique

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- LILWALL Amy

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier M. FAUCONNEAU Bernard, Mme DEJEAN Catherine et M. GAVID Pierre d'avoir accepté d'être membres de mon jury de thèse.

Je remercie Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard d'avoir accepté de présider ce jury, je le remercie pour sa disponibilité et pour son enseignement durant l'ensemble de mon cursus à Poitiers.

Je remercie Mme DEJEAN Catherine d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Je la remercie pour sa pédagogie, ses conseils, sa disponibilité et sa gentillesse aussi bien durant ce travail de thèse que durant l'ensemble du cursus passé à Poitiers.

Je remercie M. GAVID Pierre, mon ancien maître de stage, d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je le remercie pour ses conseils, sa disponibilité, sa gentillesse et pour tout ce qu'il m'a appris au cours de ces dernières années. Je remercie également Mme GAVID et toute l'équipe de la Grande Pharmacie St Martin pour les conseils, le soutien et la gentillesse qui m'ont été donnés.

Je remercie le Département d'Information Médicale du CH Henri Laborit dirigé par le Dr BOUET, et plus particulièrement M. PIGEOT Erick, technicien supérieur hospitalier, pour avoir effectué les recherches de patients nécessaires à l'enquête.

Je remercie mes parents qui ont toujours su me soutenir et m'accompagner depuis mon enfance, et plus particulièrement tout au long de ces années d'études.

Je remercie mes frères et sœurs, Aldéric, Simon et Marie, pour leur gentillesse, leur soutien et leur sourire depuis toujours.

Je remercie mes amies, Chris, Mimi, Séverine, Aude, Juliette pour leur soutien et leur amitié depuis de nombreuses années, et plus particulièrement Mathilde, Pauline, Blandine et Philippe pour leur soutien et les bons moments partagés durant ces années à Poitiers.

Sommaire

Liste des figures	4
Liste des tableaux.....	5
Lexique.....	6
Liste des abréviations.....	6
Introduction.....	7
I. Le syndrome métabolique sous antipsychotiques atypiques.....	8
I. 1. Le syndrome métabolique.....	8
I. 1. 1. Définition.....	8
I. 1. 2. Mécanisme étiopathologique.....	9
I. 1. 3. Epidémiologie.....	20
I. 1. 4. Facteurs de risques	22
I. 1. 5. Comorbidité	28
I. 1. 6. Risques cardio-vasculaires	28
I. 1. 7. Prise en charge	28
I. 2. Les antipsychotiques atypiques.....	32
I. 2. 1. Molécules.....	32
I. 2. 2. Indications	32
I. 3. Le syndrome métabolique sous antipsychotiques atypiques.....	35
I. 3. 1. Mode d'action des antipsychotiques utilisés dans la schizophrénie.....	35
I. 3. 1. 1. Rappels sur la schizophrénie.....	35
I. 3. 1. 2. Différentes voies dopaminergiques : cibles des antipsychotiques.....	36
I. 3. 1. 3. Comparaison neuroleptiques et antipsychotiques de seconde	

génération (atypiques)	38
I. 3. 2. Les troubles métaboliques engendrés par les antipsychotiques : mécanisme	39
I. 3. 2. 1. Prise de poids et syndrome métabolique.....	39
I. 3. 2. 2. Différents récepteurs impliqués dans les troubles métaboliques notamment la prise de poids.....	41
I. 3. 2. 3. Affinité des molécules sur les différents récepteurs	44
I. 3. 2. 4. Le TNF α	45
I. 3. 2. 5. Autres mécanismes.....	45
I. 3. 2. 6. Acceptabilité du traitement	46
I. 3. 3. Prévalence du syndrome métabolique dans la schizophrénie et sous antipsychotiques atypiques	46
I. 3. 4. Prise en charge du syndrome métabolique et de la prise de poids sous antipsychotiques atypiques.....	52
I. 3. 4. 1. Dépistage.....	53
I. 3. 4. 2. Evaluation.....	53
I. 3. 4. 3. Suivi.....	54
I. 3. 4. 4. Apparition des troubles métaboliques sous antipsychotiques atypiques	55
I. 3. 4. 5. Changement d'antipsychotique	57
I. 3. 4. 6. Intérêt du Topiramate en association avec un traitement par Olanzapine.....	57
I. 3. 4. 7. Intérêt de la Metformine en association avec un traitement par antipsychotiques atypiques.....	58
I. 3. 4. 8. Intérêt de la Mélatonine en association avec un traitement par antipsychotiques atypiques	58
I. 3. 4. 9. Collaboration entre professionnels de santé.....	59
I. 3. 4. 10. Place de la culinothérapie.....	59

II. Étude : à propos de cas de prise de poids chez des patients schizophrènes	61
II. 1. Objectif	61
II. 2. Matériel et méthode	61
II. 3. Résultats	62
II. 4. Discussion	67
II. 5. Conclusion.....	72
III. Éducation thérapeutique, rôle du pharmacien à l'officine et conseils hygiéno diététiques.....	73
III. 1. Éducation thérapeutique du patient	73
III. 1. 1. Programme PACT®	74
III. 1. 2. Programme insight	75
III. 1. 3. L 'éducation thérapeutique pour les patients souffrants de schizophrénie réalisée à l'hôpital Sainte Marguerite (Marseille).....	76
III. 1. 4. Schiz'ose dire.....	76
III. 1. 5. Programme Équilibre (institut Lilly)	77
III. 2. Rôle du pharmacien à l'officine	79
III. 3. Surveillance de la tension artérielle et de la prise de poids et sevrage tabagique.....	80
III. 4. Habitudes alimentaires et hygiène de vie du patient schizophrène...	84
III. 5. Conseils hygiéno-diététiques et nutritionnels.....	87
Annexes	91
Bibliographie.....	97

Liste des figures

Figure 1. L'insulino-résistance	10
Figure 2. Mécanisme de l'insulino-résistance	12
Figure 3. Physiopathologie du syndrome métabolique	19
Figure 4. Petit poids de naissance et risque métabolique chez l'adulte.....	24
Figure 5. Rôle de l'activité physique dans le syndrome métabolique.....	30
Figure 6. Les voies dopaminergiques.....	36
Figure 7. Mécanismes d'action susceptibles d'expliquer la survenue d'un syndrome métabolique sous antipsychotiques atypiques.....	40
Figure 8. Mode d'action des antipsychotiques atypiques sur les différents récepteurs	44
Figure 9. Auto mesure du tour de taille	82
Figure 10. Conseils nutritionnels	89

Liste des tableaux

Tableau 1. Définition du syndrome métabolique.....	9
Tableau 2. Facteurs de risques endogènes.....	23
Tableau 3. Anomalies métaboliques associées au traitement par antipsychotiques atypiques.....	41
Tableau 4. Affinités des molécules sur les différents récepteurs.....	44
Tableau 5. Exemples de prévalence du syndrome métabolique.....	48
Tableau 6. Prise de poids sous Clozapine, Risperidone ou Quétiapine	51
Tableau 7. Recommandations pour le suivi du patient sous antipsychotiques atypiques.....	54
Tableau 8. Caractéristiques sociodémographiques sous antipsychotiques atypiques	62
Tableau 9. Caractéristiques sociodémographiques sous neuroleptiques.....	63
Tableau 10. Comparaison des caractéristiques sociodémographiques entre les deux groupes.....	63
Tableau 11. Maladie et traitement sous antipsychotiques atypiques	64
Tableau 12. Maladie et traitement sous neuroleptiques.....	64
Tableau 13. Comparaison maladie et traitement entre les deux groupes	65
Tableau 14. Prise de poids détaillée	65
Tableau 15. Prise de poids comparée au poids initial	66
Tableau 16. Détail de l'IMC	66
Tableau 17. Paramètres métaboliques sous neuroleptiques.....	66
Tableau 18. Etat nutritionnel en fonction de l'IMC.....	81
Tableau 19. Exemples d'activités physiques recommandées.....	90

Lexique

Incidence : L'incidence mesure le nombre de nouveaux cas d'un problème de santé donné survenus dans une population d'effectif N pendant une période T.

Hyperplasie : L'hyperplasie est une augmentation de volume d'un tissu ou d'un organe due à une augmentation du nombre de ses cellules.

Hypertrophie : L'hypertrophie est une augmentation d'un tissu ou d'un organe due à une augmentation du volume de ses cellules.

Prévalence : La prévalence est la proportion des personnes d'une population d'effectif N présentant à un moment donné un problème de santé donné, incluant à la fois les cas nouveaux et les anciens.

Psoriasis : Le psoriasis est une maladie auto-immune de la peau d'origine inconnue et non contagieuse touchant 1 à 3 % de la population mondiale. Le psoriasis provoque des taches rouges arrondies dont la surface est recouverte d'une pellicule blanche épaisse, il touche l'ensemble du corps.

Liste des abréviations

aa : acides aminés

AG : acides gras

HDL : high density lipoprotein

HTA : hypertension artérielle

IL-1 : interleukine 1

IL-6 : interleukine 6

IMC : indice de masse corporelle

Kg : kilogramme

LDL : low density lipoprotein

NO : monoxyde d'azote

PAI-1 : plasminogen activator inhibitor 1

Rc : récepteur

TNF α : tumor necrosis factor

VLDL : very low density lipoprotein

Introduction

Le syndrome métabolique est actuellement un problème de santé publique majeur, responsable d'une augmentation importante du risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires.

Il est souvent méconnu ou sous-estimé alors que son diagnostic est simple et peu coûteux. En effet de simples mesures du poids corporel et du tour de taille, ainsi qu'une prise de sang pour évaluer les paramètres lipidiques et glycémiques sont le plus souvent suffisantes pour repérer les patients à risque de syndrome métabolique.

Il est désormais reconnu que certains médicaments, comme les antipsychotiques atypiques, favorisent sa survenue.

Dans une première partie, nous allons tout d'abord définir le syndrome métabolique en général, son mécanisme, les risques cardiovasculaires associés et sa prise en charge. Puis nous étudierons l'implication des antipsychotiques atypiques, chez le patient schizophrène, dans le développement du syndrome métabolique.

Dans une seconde partie, nous nous intéresserons à plusieurs cas de prise de poids induite par des antipsychotiques chez des patients schizophrènes hospitalisés au centre Hospitalier Henri Laborit de Poitiers en 2013.

Enfin une troisième partie sera consacrée aux programmes d'éducation thérapeutique et au rôle du pharmacien d'officine dans la prévention, le suivi et les conseils associés au syndrome métabolique.

I. Le syndrome métabolique sous antipsychotiques atypiques

I. 1. Le syndrome métabolique

I. 1. 1. Définition

Le syndrome métabolique a été décrit comme un groupe de multiples anomalies métaboliques, partiellement ou entièrement exprimées, chez un même individu, augmentant le risque de développer des maladies cardiovasculaires et/ou un diabète de type 2.

Les anomalies métaboliques les plus fréquentes associées au syndrome métabolique sont : l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, l'obésité et la diminution de la tolérance au glucose¹.

Le syndrome métabolique a tout d'abord été décrit par G. Reaven en 1988, utilisant alors le terme de « syndrome X ». Il correspond à un ensemble de facteurs de risques cardio-vasculaires, comprenant la résistance cellulaire à l'action de l'insuline, l'hyperinsulinémie, l'intolérance au glucose, l'augmentation des triglycérides, la diminution du HDL-cholestérol et l'hypertension artérielle. Ce syndrome a progressivement évolué par la suite, prenant différents noms selon les auteurs (« syndrome d'insulinorésistance », « syndrome métabolique »...), et recouvrant des définitions variées².

Actuellement sont retenues deux définitions du syndrome métabolique, celle de la NCEP/ATP III (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III) et celle de l'IDF (International Diabetes Federation), la plus récente³.

	ATPIII 2001	AACE 2003	IDF 2005
Résistance à l'insuline	Aucune. Au moins 3 des 5 critères suivants	IGT ou IFG	Aucune
Poids corporel	Tour de taille ≥ 102 cm chez l'homme ou ≥ 88 cm chez la femme	IMC ≥ 25 kg/m ²	Augmentation du tour de taille (spécifique par population) plus 2 des critères suivants
Lipides	TG ≥ 150 mg/dL	TG ≥ 150 mg/dL	TG ≥ 150 mg/dL ou TM
	HDL ≤ 40 mg/dL chez l'homme ou ≤ 50 mg/dL chez la femme	HDL ≤ 40 mg/dL chez l'homme ou ≤ 50 mg/dL chez la femme	HDL ≤ 40 mg/dL chez l'homme ou ≤ 50 mg/dL chez la femme ou TM
Pression artérielle	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg ou TM
Glucose	> 110 mg/dL (diabète inclus)	IGT ou IFG (mais pas de diabète)	> 100 mg/dL (diabète inclus)

TM : traitement médicamenteux IFG : anomalie glycémie à jeun

IGT : anomalie tolérance au glucose

Tableau 1. Définition du syndrome métabolique

Adapté d'après Kaur (2014)³.

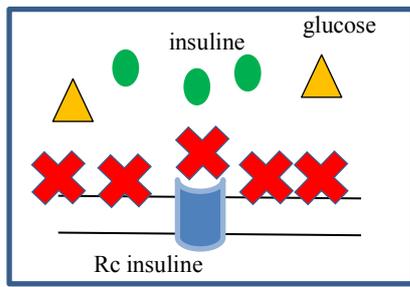
I. 1. 2. Mécanisme étiopathologique

Le processus physiopathologique du syndrome métabolique le plus communément admis est celui de la résistance à l'insuline. Cependant celle-ci n'est pas la seule en cause, elle est associée à d'autres processus physiologiques tels que l'obésité abdominale, un état inflammatoire chronique ou un état prothrombotique.

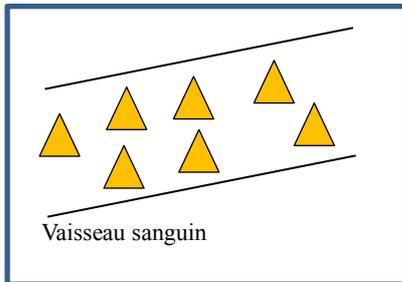
→ La résistance à l'insuline

Il s'agit d'une limitation de l'action physiologique de l'insuline sur ses populations cellulaires cibles (foie, muscle et tissu adipeux) suite à un défaut de sa voie de signalisation, elle s'accompagne d'une hyperinsulinémie compensatrice.

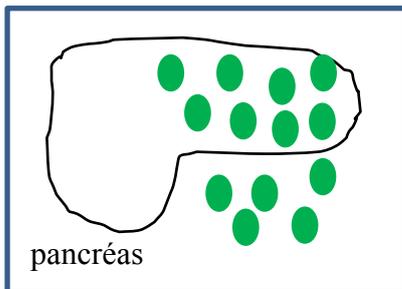
Les cellules ne répondent plus à l'insuline et ne permettent plus au glucose de pénétrer. La glycolyse est impossible⁴.



Cellule sous-alimentée



Accumulation de glucose dans la circulation sanguine => hyperglycémie



Hypersécrétion d'insuline par le pancréas



Epuisement des cellules
pancréatiques

Intolérance au glucose
Diabète de type 2

Figure 1. L'insulino-résistance

Réalisé d'après Dhamani O, Porcher C, Martorell L^{5,6,7}.

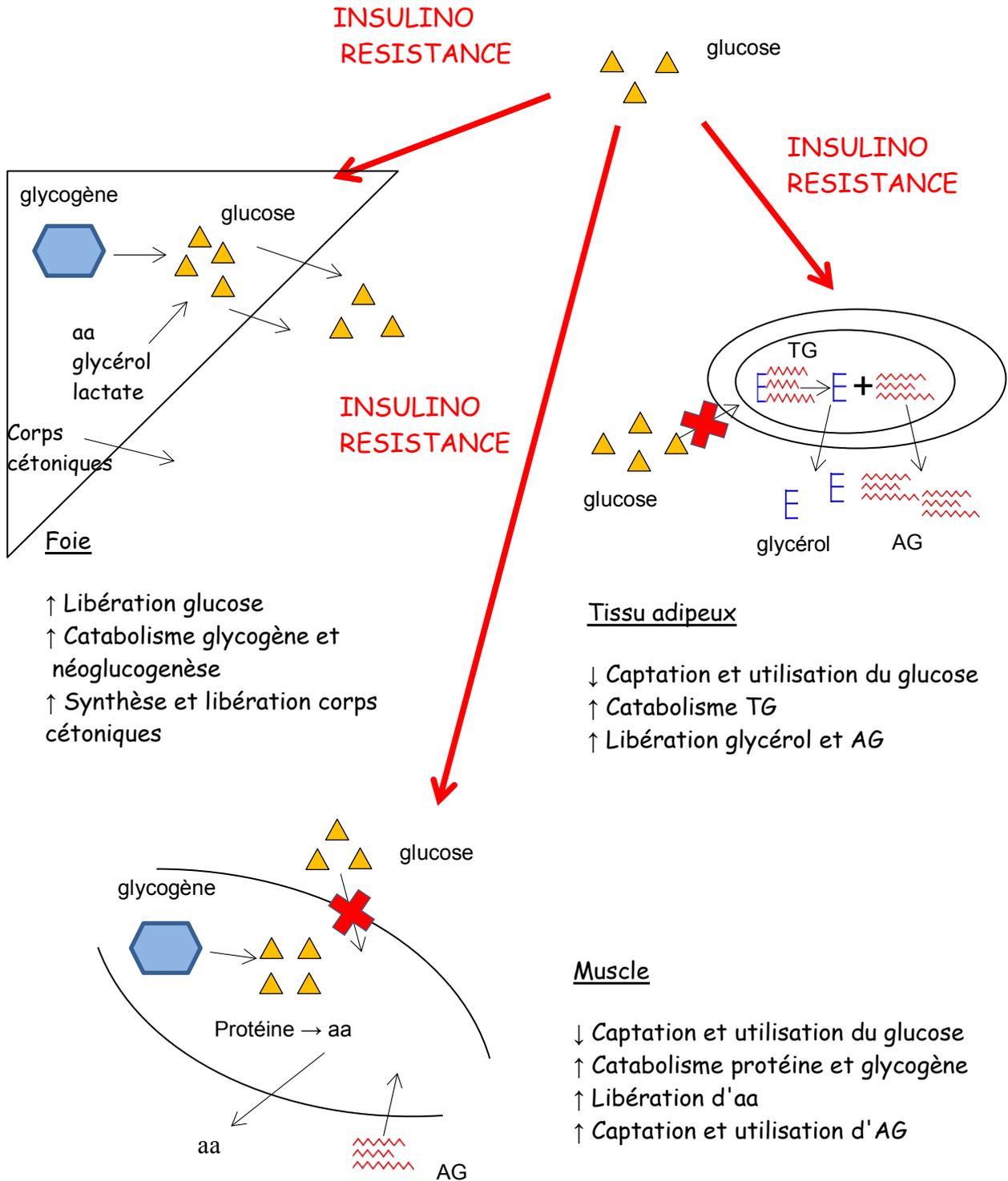
La résistance à l'insuline s'accompagne d'une hyperglycémie qui résulte de la diminution du transport du glucose vers les tissus périphériques (muscles, tissu adipeux), de la diminution de son stockage au niveau hépatique, d'altération de la glycogénolyse et d'une néoglucogenèse hépatique.

Elle s'accompagne aussi d'une diminution de la lipogenèse normalement observée en situation d'hyperglycémie, d'une levée de l'inhibition de la lipolyse dans le tissu adipeux, et d'une réduction du transfert des acides gras libres des lipoprotéines circulantes vers le tissu adipeux.

Les conséquences sont une augmentation des acides gras libres avec une augmentation des VLDL riches en triglycérides, une diminution de la concentration en HDL-cholestérol et une augmentation de celle en LDL-cholestérol ainsi que l'accumulation de graisse dans des localisations ectopiques (cœur, muscle, foie).

De plus la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinisme contribuent à l'élévation de la tension artérielle ainsi qu'à l'obésité abdominale⁴.

Mécanisme de l'insulino-résistance



aa : acides aminés, TG : triglycérides, AG : acides gras

Figure 2. Mécanisme de l'insulino-résistance

Réalisé d'après Dhamani O, Porcher C, Martorell L^{5,6,7}.

Une production anormale de différentes cytokines (IL1, IL6, leptine, TNFa, l'adiponectine...) due à l'état inflammatoire chronique, associée à une obésité viscérale, vont aussi être à l'origine de la résistance à l'insuline. Les cytokines citées vont inhiber la signalisation de l'insuline induisant une hyperglycémie.

Enfin, les anomalies liées à la résistance à l'insuline vont favoriser l'athérosclérose, en effet l'insuline a un rôle vasculo-protecteur en stimulant la production endothéliale de NO (monoxyde d'azote) vasodilatateur, permettant ainsi de diminuer l'adhésion et l'agrégation plaquettaire et donc le risque de thrombose⁸.

→ Obésité abdominale et tissu adipeux

C'est la localisation intra-abdominale et viscérale du tissu adipeux, appréciée par le tour de taille, qui permet le mieux d'identifier une population d'individus présentant les caractéristiques du syndrome métabolique⁹.

Il existe deux sortes de tissu adipeux : le tissu adipeux blanc qui stocke l'excès d'énergie sous forme de triglycérides et le tissu adipeux brun qui induit une dissipation d'énergie sous forme de production de chaleur. L'accumulation de tissu adipeux blanc, au niveau viscéral ou abdominal, est à l'origine du syndrome métabolique^{3,8}.

L'implication du tissu adipeux dans le mécanisme du syndrome métabolique emprunte deux voies : la production d'adipocytokines et l'altération du métabolisme des lipides⁴.

➤ Production d'adipocytokines

Suite à des excès nutritifs, le tissu adipeux va répondre en augmentant le volume des adipocytes. L'apport sanguin va alors être réduit, induisant une hypoxie. Cette hypoxie va engendrer une nécrose et une infiltration de macrophages dans le tissu adipeux, qui vont alors sécréter des adipocytokines comme l'adiponectine, le TNFa (tumor necrosis factor), l'IL6, l'IL1, le PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1)... responsables d'une inflammation chronique.

Chaque individu possède une capacité maximale d'expansion du tissu adipeux déterminée par la génétique et les facteurs environnementaux. Quand cette limite est atteinte le tissu adipeux cesse de stocker l'énergie de façon efficace et les lipides vont alors s'accumuler dans d'autres tissus, induisant une résistance à l'insuline et une inflammation.

De plus l'adipocyte va sécréter plusieurs facteurs qui vont moduler la production de nouveaux vaisseaux sanguins.

Le tissu adipeux peut ainsi être vu comme un organe endocrine libérant de nombreuses cytokines qui vont réguler la sensibilité à l'insuline, la coagulation, l'inflammation et l'athérosclérose^{3,8}.

○ Le TNF α

Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire sécrétée par les macrophages du tissu adipeux. Il va diminuer la sensibilité à l'insuline des adipocytes, et favoriser leur apoptose et la résistance à l'insuline.

Le TNF α va de plus augmenter la libération d'acides gras libres entraînant alors une dyslipidémie.

○ L'IL6

L'IL6 est surexprimée dans le tissu adipeux de l'obèse. Son rôle n'est cependant pas totalement élucidé et controversé. Elle pourrait agir dans le contrôle de l'appétit, une mauvaise signalisation de l'insuline et un effet sur l'inflammation.

○ PAI-1

Il s'agit d'un marqueur de la détérioration de la fibrinolyse et de l'athérombose. Le taux plasmatique de PAI-1 augmente dans l'obésité abdominale en augmentant ainsi le risque de thrombose intra-vasculaire^{3,8}.

○ La leptine

La leptine est sécrétée par le tissu adipeux pour contrôler la prise de nourriture et la dépense énergétique.

Le taux de leptine augmente avec la faim et diminue avec la satiété.

Chez la personne obèse, il est retrouvé un niveau élevé de leptine qui cependant ne supprime pas l'appétit, il s'agit d'une résistance à la leptine.

Les effets de la leptine sont régulés par des récepteurs localisés au niveau du

système nerveux central principalement. Elle va induire une augmentation de la résistance périphérique vasculaire et donc de la pression artérielle.

Enfin la leptine agit comme une cytokine pro-inflammatoire et va contribuer au développement de l'inflammation accompagnant le syndrome métabolique^{3, 4, 8}.

○ L'adiponectine

L'adiponectine est sécrétée par les adipocytes. Elle sert à réguler le métabolisme du glucose et des lipides et la prise de nourriture.

De plus elle améliore la sensibilité à l'insuline en augmentant la dépense énergétique et en diminuant le niveau d'infiltration des macrophages dans le tissu adipeux^{3, 8}.

Elle a aussi une action vasculo-protectrice, en effet elle prévient les maladies vasculaires en inhibant les signaux pro-inflammatoires, en diminuant la formation de plaque athérogénique et en empêchant l'épaississement de la paroi artérielle¹⁰.

L'adiponectine est donc vue comme «protectrice» non seulement pour sa relation inverse avec les caractéristiques du syndrome métabolique mais aussi par son action antagoniste du TNF α ³.

D'après une étude sur la cohorte prospective Numevox comprenant 313 patients, il a été étudié l'intérêt potentiel du ratio Leptine/Adiponectine comme marqueur, indépendant de l'âge et du sexe, du niveau de risque métabolique d'un sujet¹¹.

○ Autres cytokines

La résistine a une action pro-inflammatoire et se manifeste notamment par l'augmentation de la production de cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α)⁴.

Le RBP4 (retinol binding protein-4) dont le taux sérique est augmenté chez les individus obèses et dans le diabète de type 2, induit une résistance à l'insuline dans les cellules musculaires et hépatiques. Son rôle reste cependant controversé selon les auteurs^{4, 8}.

D'autres cytokines comme la visfatine, l'omentine, l'apeline ou la vaspine, sont potentiellement impliquées dans la physiopathologie du syndrome métabolique, mais leur rôle est moins clairement établi⁴.

➤ Métabolisme des lipides

L'inflammation chronique associée à l'obésité viscérale va induire une altération du métabolisme des lipoprotéines.

Il est observé une diminution du catabolisme des VLDL et une augmentation de celui des HDL, créant ainsi des troubles lipidiques et une résistance à l'insuline.

Dans le syndrome métabolique, la régulation du stockage des graisses est détériorée, entraînant une augmentation du taux d'acides gras libres dans le sang, un métabolisme excessif des acides gras libres et un taux élevé de métabolites des acides gras libres dans le tissu non adipeux.

Un niveau élevé d'acides gras libres va induire une résistance à l'insuline et détériorer les cellules β du pancréas, ayant ainsi un effet direct sur le transport du glucose^{3, 8}.

Enfin les acides gras libres vont augmenter la production de fibrinogène et de PAI-1³.

→ L'inflammation

Les macrophages et les adipocytes du tissu adipeux sont à l'origine d'une dysfonction endothéliale et d'un état pro-inflammatoire retrouvés dans le syndrome métabolique⁸.

○ Dysfonction endothéliale

La dysfonction endothéliale est un composant important du syndrome métabolique, une déficience en NO permet de relier la résistance à l'insuline et la dysfonction endothéliale.

Une diminution de la synthèse ou de la libération de NO, associée à une consommation excessive par les tissus, dues notamment aux perturbations du métabolisme du glucose et des lipides, va entraîner un manque en NO. L'insuline peut normalement stimuler la production endothéliale de NO or la dysfonction endothéliale va détériorer l'action de l'insuline et son passage transcapillaire dans les tissus et donc empêcher la production de NO.

La vasodilatation induite par l'insuline, régulée par la libération de NO, est ainsi détériorée chez le patient obèse de par la résistance à l'insuline⁸.

○ Cytokines pro-inflammatoires

Le TNF α et l'IL6 vus précédemment sont des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans le syndrome métabolique⁸.

→ L'hypertension artérielle

L'excès de poids et une anomalie dans la fonction rénale induite par le syndrome métabolique vont conduire à une hypertension artérielle chez le patient obèse.

L'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie induites par la résistance à l'insuline agissent sur le système rénine-angiotensine en augmentant l'expression de l'angiotensinogène, l'angiotensine II et du récepteur de l'angiotensine I. Les reins vont augmenter la réabsorption du sodium et le cœur va augmenter le débit cardiaque, le tout associé à une vasoconstriction artérielle va conduire à une hypertension artérielle^{3, 8}.

→ La coagulation

Un état prothrombotique retrouvé dans le syndrome métabolique va augmenter le risque de maladies coronaires.

L'hypertrophie du tissu adipeux va être à l'origine d'une résistance à l'insuline et d'une inflammation qui vont affecter la fonction plaquettaire, de même que la production de leptine et d'adiponectine.

Mais l'hypercoagulabilité est surtout causée par une altération de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation : fibrinogène, facteur VIII, facteur VII, et par la libération d'acides gras libres et de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL6, IL1).

L'augmentation de fibrinogène et de PAI-1 va ainsi favoriser l'apparition d'un thrombus, les plaquettes adhérant à l'endothélium vasculaire et s'agrégeant plus rapidement^{3, 8}.

→ **La génétique et les facteurs environnementaux**

Il existe une interaction entre la génétique et les facteurs environnementaux.

Certaines personnes non obèses sont insulino-résistantes et ont un niveau de risque métabolique anormalement élevé.

Entre les différents individus et ethnies, des variations considérables existent dans l'aspect clinique du risque métabolique. Comme si chaque facteur de risque métabolique possédait son propre contrôle génétique.

Par exemple il a été observé qu'une multitude de polymorphismes sur les gènes affectant le métabolisme des lipoprotéines est associée à une dyslipidémie plus importante chez le patient obèse.

De même une prédisposition génétique à une production défectueuse d'insuline quand elle est associée à une insulino-résistance peut conduire à des taux anormaux de glucose sanguin.

Enfin les facteurs environnementaux tels qu'une inactivité physique, le tabac, une nourriture «riche» et le stress sont associés à la survenue d'un syndrome métabolique³.

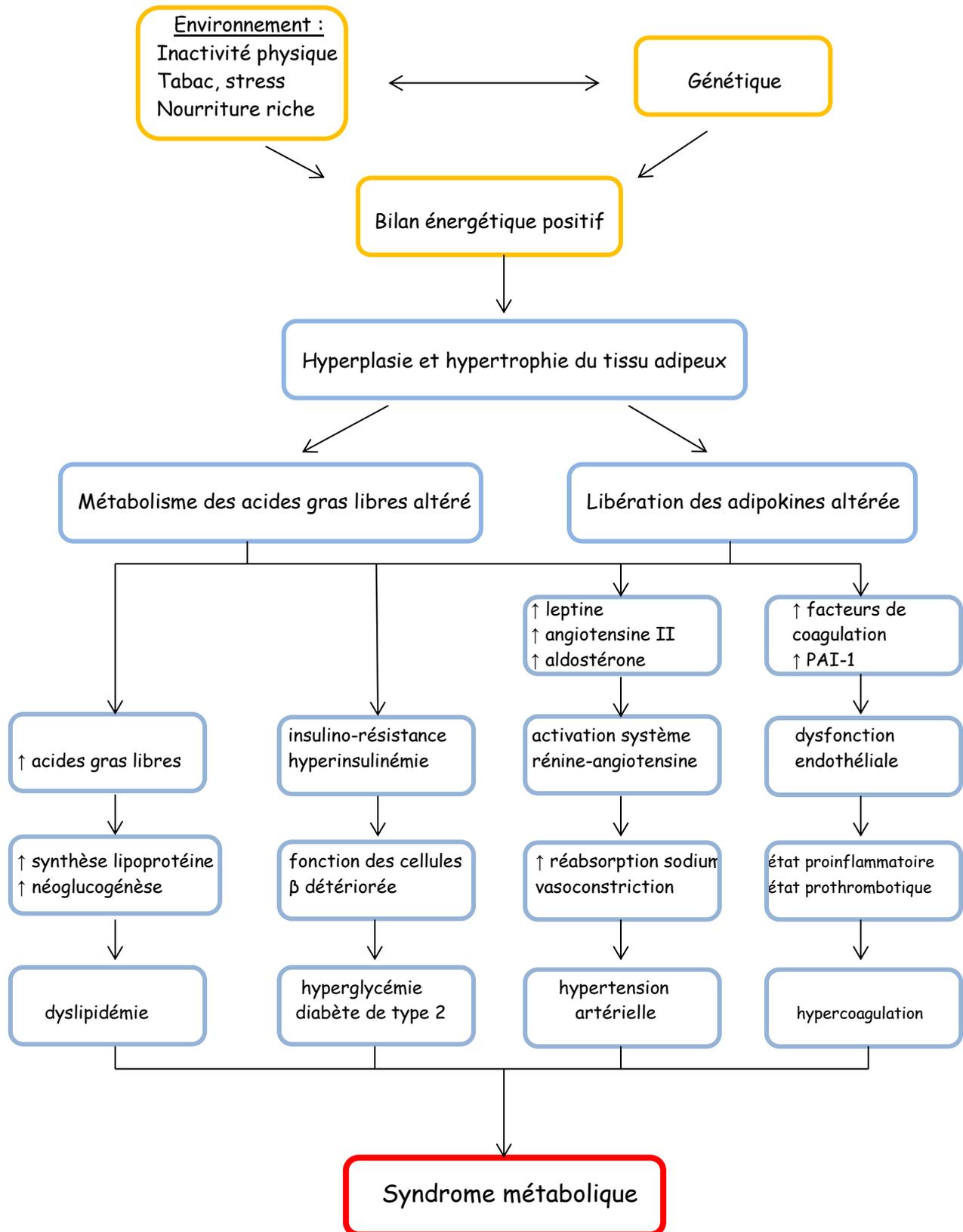


Figure 3. Physiopathologie du syndrome métabolique
Adapté d'après Kaur (2014)³.

I. 1. 3. Epidémiologie

La prévalence du syndrome métabolique dépend de la définition retenue, mais aussi des caractéristiques de la population considérée, que ce soit l'ethnie, le sexe, l'âge et l'indice de masse corporelle.

Étant donné l'absence de définition universellement acceptée du syndrome métabolique, les estimations de sa prévalence sont variables¹².

Cependant nous savons que la prévalence du syndrome métabolique est en constante augmentation, ce qui est un vrai problème de santé publique connaissant les conséquences engendrées.

Une étude prospective a été réalisée en France en 2007, 371 familles supposées saines (1 366 individus) issues de la cohorte STANISLAS ont été examinées à l'occasion de deux examens de santé à cinq ans d'intervalle. La prévalence brute du syndrome métabolique a été évaluée en utilisant la définition NCEP-ATPIII.

La prévalence croît de 5,9 à 7,2 % chez les hommes et de 2,1 à 5,4 % chez les femmes de t0 à t5.

L'incidence globale à cinq ans du syndrome métabolique, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas, est de 5,2 % chez les hommes et de 4,4 % chez les femmes¹³.

Certains facteurs, comme la présence d'un diabète de type 2, peuvent avoir une influence sur le syndrome métabolique.

Ainsi selon une étude réalisée en Guinée en 2012, dans une cohorte de 272 patients diabétiques de type 2, la prévalence du syndrome métabolique était de 56 %. Les patients étaient âgés de 56,4 ans en moyenne (extrêmes : 23-85 ans), se répartissant en 84 hommes (31 %) et 188 femmes (69 %). La détermination du syndrome métabolique a été faite selon les critères de l'IDF¹⁴.

D'autres paramètres entrent également en jeu dans la prévalence du syndrome métabolique, il a été observé que celle-ci augmente chez une femme ménopausée par rapport à une femme non ménopausée, et que le syndrome métabolique est fréquent chez les patients cardiaques, et sévère chez près de la moitié d'entre eux^{15, 16}.

Enfin il existe une relation intéressante entre l'intensité de l'exposition à la fumée de tabac et le syndrome métabolique.

Weitzman *et al.* ont réalisé une étude aux Etats-Unis incluant 2273 adolescents âgés de 12 à 19 ans afin de démontrer cette relation en distinguant tabagisme passif et actif.

Des critères du syndrome métabolique sont retrouvés chez 5,6% des adolescents et il a été observé que la prévalence augmente avec l'exposition au tabac, ainsi le risque de développer un syndrome métabolique est de 1,2% chez les non-exposés, 5,4% pour le tabagisme passif et 8,7% pour le tabagisme actif¹⁷.

En 2012 une méta-analyse réalisée par Sun *et al.* s'est intéressée à la relation entre tabagisme actif et syndrome métabolique.

Treize études ont été analysées, comprenant 56 691 participants, dans 8688 cas une corrélation positive entre tabagisme actif et syndrome métabolique a été retrouvée.

Cette étude a montré que le fait d'être fumeur actif augmenterait de 26% le risque de développer un syndrome métabolique par rapport aux non-fumeurs.

Ce risque est plus élevé pour les hommes que pour les femmes, et plus important pour les gros fumeurs en comparaison aux fumeurs légers¹⁸.

⇒ Enquête Obepi 2012

Il s'agit d'une enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité réalisée en France depuis 15 ans, en collaboration avec l'Inserm, l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et Kantar Health.

Cette enquête a été réalisée de Janvier à Mars 2012, incluant 25000 personnes âgées de 18 ans et plus. Elle nous montre des résultats en accord avec l'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique¹⁹.

- Obésité

32.3% des adultes de plus de 18 ans sont en surpoids (IMC compris entre 25 et 30 kg/m²) et 15% sont considérés comme obèses (IMC > 30 kg/m²).

- Tour de taille

Le tour de taille est passé de 85.2 cm en 1997 à 90.5 cm en 2012, c'est-à-dire une augmentation de 5.3 cm en 15 ans.

- HTA

La prévalence de l'HTA traitée est de 17.6% dans la population adulte.

Le risque d'être traité pour HTA est multiplié par 2 chez des personnes en surpoids et par 3.6 chez des personnes obèses par rapport à un sujet de corpulence normale.

- Dyslipidémies

17.2% des hommes et 14.7% des femmes sont traités pour excès de cholestérols ou triglycérides.

2.2 fois plus de personnes déclarent être traitées pour dyslipidémies en cas de surpoids et 2.7 fois plus en cas d'obésité par rapport à un sujet de corpulence normale.

- Diabète

5.8% des adultes de plus de 18 ans sont traités pour diabète, dont 5.5% pour un diabète de type 2.

Près de trois fois plus de personnes déclarent un diabète traité ou un régime seul en cas de surpoids et sept fois plus en cas d'obésité par rapport à un sujet de corpulence normale.

- Tabac

17.1% des adultes fument, une baisse de 8.1% est observée par rapport en 2012. Cependant chez les 25-34 ans, plus d'une femme sur cinq et un homme sur quatre fument.

La proportion d'individus présentant des facteurs de risques associés, hors tabac, augmente avec l'IMC. La probabilité d'avoir trois facteurs de risques cardiovasculaires traités chez l'obèse est quatorze fois plus importante que chez un sujet de corpulence normale et cinq fois plus élevée en cas de surpoids¹⁹.

I. 1. 4. Facteurs de risques

Nous allons étudier séparément les facteurs de risques endogènes et exogènes.

=> facteurs de risques endogènes

L'âge, le sexe, la tension artérielle, les taux de HDL-cholestérol et LDL-cholestérol

<p><u>Facteurs de risque</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◇ Age : - homme de 50 ans ou plus - femme de 60 ans ou plus ◇ Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce <ul style="list-style-type: none"> - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin ◇ Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans ◇ Hypertension artérielle permanente traitée ou non ◇ Diabète de type 2 traité ou non ◇ HDL-cholestérol <0,40 g/L quel que soit le sexe
<p><u>Facteur protecteur</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◇ HDL-cholestérol ≥0,60 g/L : soustraire alors « un risque » au score de niveau de risque

Tableau 2. Facteurs de risques endogènes

Adapté d'après ANSM (2005)²⁰.

. Le surpoids ou l'obésité

L'obésité et le surpoids ont un rôle important dans le développement du syndrome métabolique, via l'insulino-résistance et la localisation intra-abdominale et viscérale du tissu adipeux. Cf chap I. 1. 2. mécanisme étiopathologique du syndrome métabolique.

. La génétique

Sur le plan génétique, différentes études ont montré que certains gènes peuvent être incriminés dans le développement du syndrome métabolique. Ainsi ont été étudiés notamment le gène *ACACB* codant pour l'acétyl-CoA carboxylase beta exprimée dans le tissu adipeux blanc, les gènes *ApoB* rs512535 et *ApoA1* rs670 ainsi que le facteur de transcription *CEBPA* codant pour une protéine servant à moduler le gène de la leptine. Ces mécanismes ne restent cependant pas totalement élucidés^{21, 22, 23}.

. La ménopause

Plusieurs critères du syndrome métabolique semblent liés au déficit en œstrogènes secondaire à la ménopause. Ainsi il a été observé une augmentation de la graisse abdominale, une élévation des TG et LDL, ainsi qu'un HDL abaissé. Lors de la ménopause le risque de survenue d'un syndrome métabolique augmenterait de 60 %. Cependant on ne sait pas si cette augmentation du risque de syndrome métabolique se retrouve chez toutes les femmes ou seulement chez celles présentant déjà des facteurs de risque avant la ménopause²⁴.

. Le petit poids de naissance

Les anomalies de croissance fœtale sont à l'origine d'un petit poids de naissance et d'un état de maigreur à la naissance. Lors de la croissance de rattrapage, un gain trop important de masse grasse va révéler des anomalies métaboliques et entraîner une insulino-résistance et d'autres troubles métaboliques présents dans le syndrome métabolique²⁵.

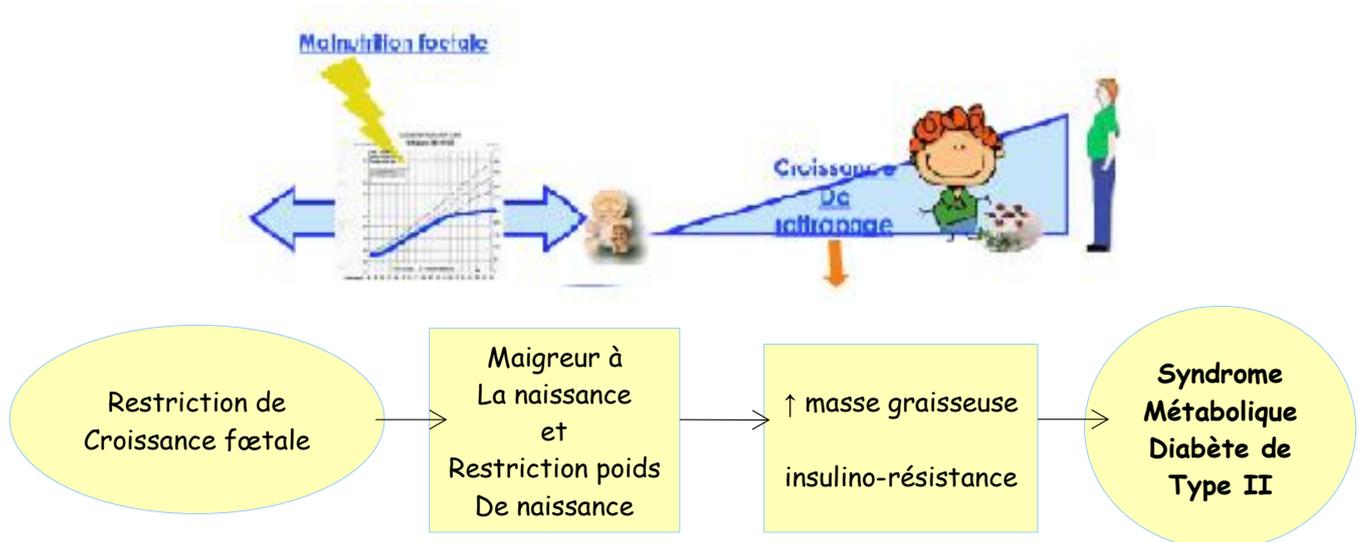


Figure 4. Petit poids de naissance et risque métabolique chez l'adulte
Adapté d'après Beltrand *et al.* (2009)²⁵.

=> facteurs de risques exogènes

. L'ethnie

La prévalence du syndrome métabolique est très variable en fonction des différentes ethnies et pays.

Ainsi selon la NCEP-ATPIII: aux Etats-Unis d'Amérique, dans la population générale, chez les 30-79 ans il a pu être décelé une prévalence de 29,0% pour les hommes et 32,8% pour les femmes.

Tandis qu'en Iran chez les plus de 20 ans la prévalence était de 24% pour les hommes et 42% pour les femmes.

Enfin en Australie chez les plus de 24 ans il a été retrouvé une prévalence de 19,5% pour les hommes et 17,2% pour les femmes²⁶.

Chez les afro-américains et plus spécialement les femmes afro-américaines une prévalence élevée du syndrome métabolique est observée.

La prévalence du syndrome métabolique pour tous les afro-américains, hommes et femmes confondus, est similaire à celle de la population générale américaine, mais chez la femme afro-américaine elle est plus élevée de 57% par rapport à l'homme afro-américain.

Cette forte prévalence est notamment due la présence d'hypertension artérielle, d'obésité et de diabète de type 2. Une inactivité physique est aussi souvent retrouvée dans cette population. De plus chez la femme afro-américaine il est observé une plus forte tendance à l'obésité (11,5%) en comparaison avec la femme caucasienne (7,2%).

Il en est de même pour l'augmentation du tour de taille de 5,3 cm chez la femme afro-américaine pour 2,4 cm chez la femme caucasienne²⁷.

Cette différence de prévalence homme-femme au sein d'une même ethnie est aussi retrouvée chez les mexico-américains, où la femme a une prévalence plus élevée de 27% par rapport à l'homme²⁷.

. Le tabac

Le tabac est fréquemment associé au syndrome métabolique, il s'agit d'un facteur de risque cardiovasculaire modifiable, induisant et aggravant l'insulinorésistance et les troubles métaboliques.

Plusieurs études ont ainsi démontré la relation entre le syndrome métabolique et le tabagisme actif, notamment chez les personnes diabétiques de type 2 et chez les adolescents^{28, 29}.

Le tabagisme favorise l'accumulation de graisses au niveau abdominal. La nicotine stimule la production d'hormone de stress comme le cortisol et a un effet anti-œstrogénique chez la femme, favorisant ainsi l'accumulation de graisse abdominale et donc va augmenter le risque cardio-vasculaire et le risque de survenue d'un diabète de type 2.

En ce qui concerne le diabète de type 2, la nicotine entraîne une augmentation du périmètre abdominal et a un effet toxique direct sur les cellules β du pancréas et les récepteurs à l'insuline, ce qui va induire une diminution de la sécrétion d'insuline.

Le tabac entraîne de plus une inflammation chronique et une dysfonction endothéliale, tous deux contribuant au développement d'une résistance à l'insuline dans les tissus périphériques³⁰.

Cependant le tabagisme actif reste un facteur contrôlable, et le sevrage tabagique va induire une prise de poids modérée avec une diminution du tour de taille et amélioration des paramètres métaboliques à long terme. Il est donc important de lutter contre ce facteur, en particulier lors de l'adolescence et au début du tabagisme^{28, 29}.

. L'hygiène de vie

La sédentarité, le manque d'activité physique, le temps passé assis au bureau sont autant de facteurs qui vont augmenter le risque de développer un syndrome métabolique³¹.

. L'alimentation

Une alimentation trop riche en graisse ou en sucre, ainsi qu'un surpoids ou une obésité vont avoir un effet défavorable au niveau métabolique.

Certains aliments peuvent cependant avoir un effet positif sur le métabolisme.

Dans une étude réalisée à Séoul en 2006-2007 sur 406 patients coréens, il a été montré que le fait de consommer des fruits et des produits laitiers diminue le risque de développer un syndrome métabolique³².

De même le régime méditerranéen, à base d'huile d'olive, de légumes et de vin rouge, est associé à une diminution de la prévalence du syndrome métabolique³³.

Rôle du fructose :

Des observations en Amérique du Nord ont montré qu'un excès d'apport de fructose peut perturber la régulation du métabolisme et qu'à long terme un apport de fructose exagéré pourrait induire une insulino-résistance et un syndrome métabolique.

Cependant des études supplémentaires seront nécessaires pour mieux comprendre le rôle du fructose et d'autres facteurs environnementaux dans le syndrome métabolique³⁴.

. Les traitements médicamenteux tels que les antipsychotiques

cf chapitre I. 3.

. Le bisphénol A et autres perturbateurs endocriniens

Le bisphénol A est un des perturbateurs endocriniens les plus répandus dans notre alimentation, il est retrouvé dans près de 95% de la population. Ce perturbateur endocrinien va agir au niveau du foie, du pancréas, de la tension artérielle et du tissu adipeux. Il peut entraîner une augmentation du risque de syndrome métabolique même à très faibles doses inférieures à la dose journalière admissible (50µg/kg/j).

Le bisphénol A exerce des effets défavorables à des périodes critiques de développement fœtal. Cela peut conduire à l'apparition de troubles métaboliques favorisant un syndrome métabolique à l'âge adulte. Les mécanismes ne sont pas encore élucidés mais certaines pistes sont étudiées : le bisphénol A activerait certains récepteurs, indépendants des récepteurs aux œstrogènes, et serait responsable de modifications épigénétiques pendant la grossesse (modification chimique des bases de l'ADN et des protéines, et production de petit ARN interférant)³⁵.

De plus nous retrouvons d'autres facteurs de sévérité ou facteurs de risques indépendants tels que l'homocystéine ou la stéatose hépatique. Les mécanismes ne sont cependant pas clairement élucidés^{36, 37}.

I. 1. 5. Comorbidité

La comorbidité est la co-existence chez un même patient de plusieurs maladies.

Le psoriasis est une comorbidité connue et bien documentée du syndrome métabolique³⁸.

I. 1. 6. Risques cardio-vasculaires

Le syndrome métabolique et l'obésité sont à l'origine de nombreux risques cardio-vasculaires.

- cardiopathie ischémique : athérosclérose, infarctus du myocarde...
- accident vasculaire cérébral
- hypertension artérielle
- dysfonctionnements cardiaques : dysfonctionnement ventriculaire, cardiomyopathie de l'obèse, troubles de la conduction...³⁹

I. 1. 7. Prise en charge

Il n'existe actuellement pas de prise en charge réellement reconnue pour le syndrome métabolique.

Il est important de traiter de façon précoce et pluridisciplinaire les différentes anomalies métaboliques, en commençant par les mesures hygiéno-diététiques.

→ Modifier le mode de vie : mesures hygiéno-diététiques

Il faut lutter contre la sédentarité, augmenter l'activité physique, réduire l'excès calorique et lutter contre le tabagisme⁴⁰.

→ Réduire le poids et l'obésité (IMC < 25 Kg/m²)

Grâce à une activité physique et des mesures diététiques adaptées individuellement.

L'utilisation de médicament tel que l'Orlistat (Xenical®), qui est un inhibiteur puissant et spécifique des lipases gastro-intestinales, est possible. Il permet aux triglycérides de ne pas être résorbés⁴¹.

→ Réduire l'insulinorésistance et l'hyperglycémie modérée à jeun

Grâce à l'activité physique⁴¹.

→ Traiter l'hypertension artérielle

Par l'utilisation de médicaments comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II (sartans)⁴¹.

→ Traiter les dyslipidémies

➤ Par des mesures diététiques:

1. limiter l'apport de graisses d'origine animale (saturées), au profit de graisses d'origine végétale (insaturées)
2. augmenter la consommation en acides gras poly-insaturés oméga 3 (poissons)
3. augmenter la consommation de fibres et de micronutriments présents dans les fruits, légumes et céréales
4. limiter le cholestérol alimentaire

De plus il est nécessaire de limiter la consommation d'alcool, contrôler le poids et lutter contre la sédentarité.

➤ Par des médicaments : uniquement si les mesures hygiéno diététiques sont insuffisantes.

Les principales classes de médicaments indiquées dans la prise en charge des dyslipidémies sont les : statines, fibrates, résines, inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol, acide nicotinique^{20, 40}.

→ Augmenter le taux de HDL-cholestérol

En perdant du poids, et en faisant de l'activité physique (endurance, marche, natation...)

L'utilisation de fibrate ou d'acide nicotinique à libération prolongée est possible⁴².

→ Importance de l'activité physique :

L'activité physique joue un rôle essentiel dans la prise en charge du syndrome métabolique. Cela a été démontré par de nombreuses études.

Chaque composant du syndrome métabolique peut être amélioré par une activité physique régulière.

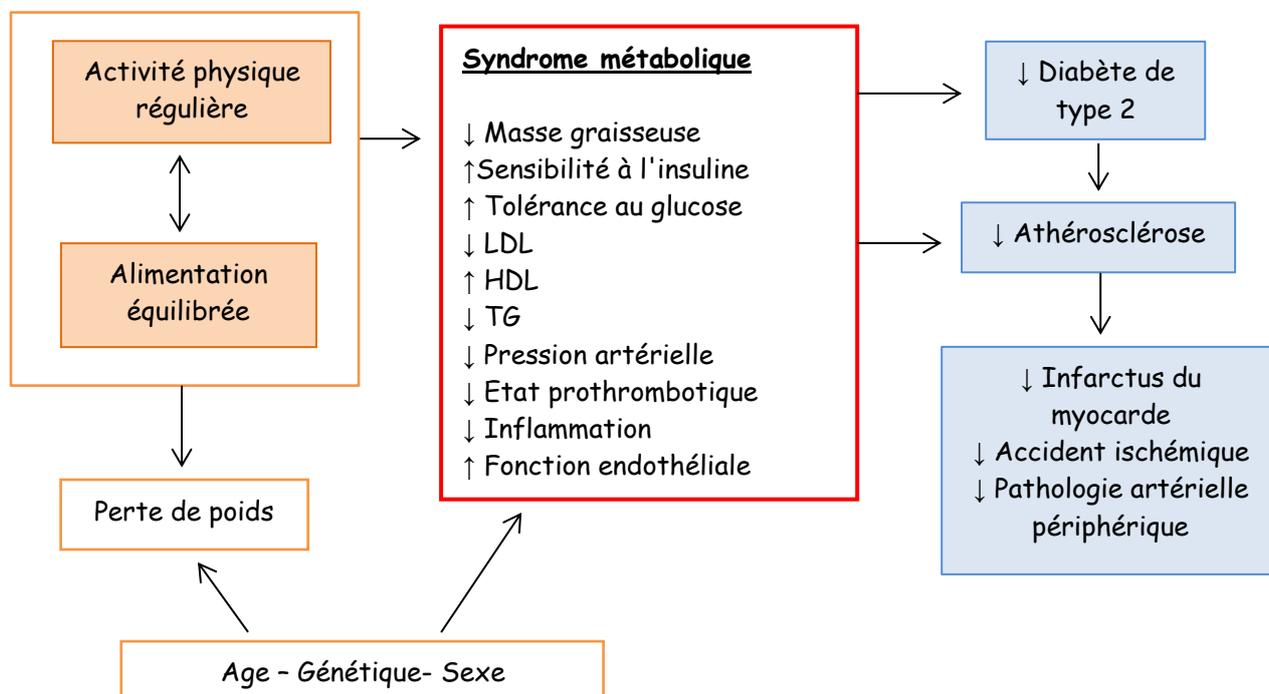


Figure 5. Rôle de l'activité physique dans le syndrome métabolique
Adapté d'après Duclos *et al.* (2007)³¹.

. Cas particulier de la femme en période de ménopause

Une étude a été réalisée au Liban sur 24 femmes en période de ménopause, elle a permis d'étudier l'intérêt d'une activité aquatique rythmée et régulière dans la prévention du syndrome métabolique.

Après 11 semaines à raison de deux séances de 45 minutes par semaine, il a été montré que la prévalence du syndrome métabolique chez les femmes du groupe expérimental est passée de 35,07 à 14,29%.

Cette pratique physique a permis une diminution de deux des cinq facteurs du syndrome métabolique : le tour de taille et la tension artérielle systolique⁴².

. La cure thermique

L'étude PRISME a eu pour but de déterminer l'effet d'une intervention multidisciplinaire mise en place lors d'une cure thermique, sur le syndrome métabolique.

Cette étude a été réalisée à Eugénie-les-Bains entre juillet 2008 et décembre 2009 sur 63 patients non diabétiques présentant un syndrome métabolique selon les critères NCEP-ATP III.

Les patients inclus ont suivi des ateliers éducatifs à la diététique et des activités physiques en plus des ateliers liés à la cure.

Les résultats de cette étude pilote montrent qu'au moins un quart des patients ne présenteraient plus de syndrome métabolique à un an, il a été observé un effet bénéfique au niveau du tour de taille, de la tension artérielle, des TG, du HDL et de la glycémie à jeun⁴³.

I. 2. Les antipsychotiques atypiques

I. 2. 1. Molécules

Les antipsychotiques atypiques, ou antipsychotiques de seconde génération, sont les antipsychotiques les plus récents utilisés dans le traitement de la schizophrénie.

Les sept antipsychotiques atypiques actuellement commercialisés en France sont :

- l'amisulpride : Solian®
- la clozapine : Leponex®
- la risperidone : Risperdal®
- l'olanzapine : Zyprexa®
- l'aripiprazole : Abilify®
- la quétiapine : Xeroquel®
- la palipéridone : Xeplion®

I. 2. 2. Indications

. Solian® :

- schizophrénie⁴⁴.

. Leponex® :

- Schizophrénie : en cas d'échec d'une autre thérapeutique
en cas d'intolérance à un autre traitement⁴⁵.

. Risperdal® :

- Schizophrénie
- Accès maniaque : dans les formes modérées ou sévères
en cas de troubles bipolaires
- Agressivité : dans les formes persistantes en cas de troubles de la

conduite chez l'enfant à partir de 5 ans avec retard mental, dans les formes sévères, traitement symptomatique, traitement de courte durée associé à une prise en charge psychologique, sociale et éducative

- Agressivité : dans les formes persistantes en cas de démence de type Alzheimer chez le patient à risque, traitement de courte durée en cas d'échec de mesures comportementales⁴⁶.

. Risperdal consta® :

- Schizophrénie : chez le patient stabilisé traitement d'entretien en relais de la forme orale⁴⁷.

. Zyprexa® :

- Schizophrénie : chez l'adulte en traitement de fond
- Accès maniaque : chez l'adulte dans les formes modérées et sévères
- Accès maniaque : chez l'adulte, en cas de troubles bipolaires traitement préventif des récurrences⁴⁸.

. Abilify® :

- Schizophrénie : chez l'adulte et l'enfant de 15 ans ou plus troubles bipolaires, en cas d'accès maniaques, dans les formes modérées et sévères chez l'adulte traitement curatif et préventif des récurrences ou traitement curatif chez l'enfant à partir de 13 ans⁴⁹.

. Xeroquel® :

- Schizophrénie
- Accès maniaque : dans les formes modérées et sévères en cas de troubles bipolaires
- Episodes dépressifs majeurs en cas de troubles bipolaires

- Troubles bipolaires : en cas d'épisodes maniaques et dépressifs et traitement préventif des récives
- Episodes dépressifs majeurs : traitement adjuvant en cas de troubles dépressifs⁵⁰.

. Xeplion® :

- Schizophrénie : chez le patient stabilisé, chez l'adulte à partir de 18 ans, ou chez le patient non stabilisé dans les formes légères ou modérées. Traitement d'entretien⁵¹.

I. 3. Le syndrome métabolique sous antipsychotiques atypiques

I. 3. 1. Mode d'action des antipsychotiques utilisés dans la schizophrénie

I. 3. 1. 1. Rappels sur la schizophrénie

La schizophrénie appartient à la catégorie des psychoses délirantes chroniques.

Elle est marquée par des idées délirantes, reflet d'une perte de contact avec la réalité, et une dissociation, véritable dislocation de la vie psychique (cognitive et affective).

Le terme «schizophrénie» a été créé en 1911 par le psychiatre suisse Eugen Bleuler, «schizo» signifie la coupure en grec et « phrénie » l'esprit.

Parmi les signes de la schizophrénie, dans sa forme typique, un syndrome dissociatif, un syndrome délirant et un syndrome autistique sont retrouvés⁵².

Les symptômes de la schizophrénie peuvent être classés en deux catégories :

- Les symptômes positifs

- Une pensée désorganisée : impossibilité de tenir un discours suivi et cohérent, troubles de l'attention, de la compréhension et de la concentration.
- Un comportement désorganisé : stupeur, excitation extrême, manières grossières et obscènes, injures...
- Des idées délirantes : persécution, mégalomanie, pensées volées ou intrusives, conceptions invraisemblables et excentriques...
- Des hallucinations : auditives le plus souvent, visuelles, olfactives, tactiles et gustatives.

- Les symptômes négatifs

- Eroussement progressif de l'émotivité, de la communication verbale et de la volonté, ce qui va entraîner un comportement de plus en plus isolé, inerte et insensible au monde environnant⁵².

I. 3. 1. 2. Différentes voies dopaminergiques : cibles des antipsychotiques

L'action antagoniste sur les récepteurs (Rc) D2 est caractéristique des antipsychotiques, classiques et atypiques, elle entraîne des effets secondaires neurologiques. La définition d'atypicité repose sur la diminution de ces effets secondaires.

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques se situent au niveau du mésencéphale dans le tronc cérébral et au niveau de l'hypothalamus^{54, 55}.

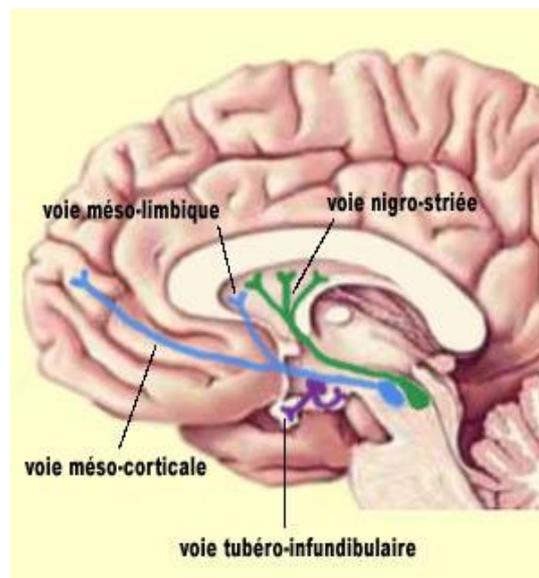


Figure 6. Les voies dopaminergiques

D'après Le circuit de la récompense⁵³.

- Voie mésolimbique

Cette voie joue un rôle dans la régulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation. Elle permet de renforcer les comportements apportant du plaisir.

Un fonctionnement excessif de cette voie serait responsable d'association inadéquate entre les intentions du sujet et les événements extérieurs, entraînant alors des psychoses, hallucinations ou pensées inappropriées.

A l'inverse, les molécules bloquant les récepteurs D2 vont tendre à diminuer ces manifestations psychologiques.

- Voie mésocorticale

Cette voie favorise la planification et le déclenchement des actions volontaires.

Elle joue un rôle dans les activités mnésiques et le processus affectif. Dans la schizophrénie, une sous activité de cette voie pourrait être responsable des symptômes négatifs.

- Voie nigrostriée

Cette voie est impliquée dans le contrôle du mouvement. Lorsque le blocage de la voie nigrostriée est supérieur à 80 %, on observe un syndrome extrapyramidal.

- Voie tubéro-infundibulaire

Cette voie intervient notamment dans la sécrétion de prolactine, qui est contrôlée par les neurones dopaminergiques de l'hypothalamus.

La théorie dopaminergique de la schizophrénie repose sur une hyperdopaminergie mésolimbique à l'origine des symptômes positifs et d'une hypodopaminergie mésocorticale à l'origine des symptômes négatifs et des troubles cognitifs^{54, 55}.

I. 3. 1. 3. Comparaison neuroleptiques et antipsychotiques de seconde génération (atypiques)

Le terme «neuroleptiques» correspond aux antipsychotiques conventionnels (Haldol®, Tercian®, Fluanxol®, Clopixol®, Modécate®..), tandis que le terme «antipsychotiques atypiques» correspond aux antipsychotiques de seconde génération (Zyprexa®, Leponex®, Abilify®, Risperdal®, Solian®, Xeroquel®, Xeplion®)

=> voie mésocorticale

Neuroleptique : aggrave l'hypofonctionnement : symptôme négatif

Antipsychotique seconde génération : antagoniste des Rc 5HT2

=> diminue l'antagonisme des Rc D2

=> diminue les symptômes négatifs

=> voie nigrostriée

Neuroleptique : bloque les Rc D2, si le taux d'occupation est supérieur à 80 % on observe un syndrome extrapyramidal : dyskinésie, syndrome parkinsonien.

Antipsychotique seconde génération : se lie au Rc 5HT2

=> libération de dopamine et diminution du taux d'occupation des Rc D2

=> diminution du syndrome extrapyramidal

+/- effets sur les Rc histaminergiques et muscariniques

=> voie tubéro-infundibulaire

Neuroleptique : hyperprolactinémie

=> aménorrhée et galactorrhée chez la femme

=> impuissance chez l'homme

Antipsychotique seconde génération : l'effet antagoniste 5HT2 s'oppose à l'effet antagoniste D2 sur les cellules galactophores

=> diminution de ce processus⁵⁴.

Pour résumer :

Les neuroleptiques ont un fort taux d'occupation sur les Rc D2 et un faible taux d'occupation sur les Rc 5HT2.

Tandis que les antipsychotiques de seconde génération ont un faible taux d'occupation sur les Rc D2 et un fort taux d'occupation sur les Rc 5HT2.

Les effets sur les Rc 5HT2 augmentent la tolérance neurologique notamment au niveau de la voie nigrostriée, mais l'action antagoniste sur les Rc 5HT2 est liée au phénomène de prise de poids induit par les antipsychotiques atypiques⁵⁴.

I. 3. 2. Les troubles métaboliques engendrés par les antipsychotiques : mécanisme

I. 3. 2. 1. Prise de poids et syndrome métabolique

Comme vu précédemment, les antipsychotiques atypiques vont permettre de diminuer les effets indésirables liés à l'antagonisme des Rc D2 tel que le syndrome extrapyramidal. Mais ceux-ci vont agir au niveau d'autres Rc et neurotransmetteurs engendrant ainsi divers troubles métaboliques.

L'activation des Rc H1 va entraîner une prise de poids, tandis que l'action sur les Rc H1, M3 et 5HT2 va favoriser l'apparition d'un diabète de type 2⁵⁶.

=> la prise de poids

Tout d'abord la prise de poids va être le plus souvent liée à une prédisposition génétique, ainsi qu'une mauvaise habitude de vie, avec une alimentation déséquilibrée (graisse, sucre, alcool..) et une sédentarité excessive.

Lors de la prise de poids, on observe une augmentation du tissu adipeux viscéral qui va être à l'origine d'une insulino-résistance et du syndrome métabolique.

De plus, sous traitement antipsychotique on observe une augmentation de l'apport énergétique, due à une augmentation de l'appétit, une diminution des dépenses énergétiques et différents mécanismes mettant en jeu des neurotransmetteurs.

Enfin l'effet sédatif de certains antipsychotiques va être à l'origine d'une diminution des dépenses énergétiques, tout ceci, ajouté à la prise d'autres médicaments tels que les régulateurs de l'humeur, anxiolytiques... favorise alors une prise de poids⁵⁶.

=> le syndrome métabolique

La prise de poids est accompagnée d'une augmentation de l'adiposité abdominale, composante importante du syndrome métabolique.

La prise de poids et l'augmentation du tour de taille sont souvent associées à une insulino-résistance, s'accompagnant fréquemment de troubles lipidiques (augmentation des TG et diminution des HDL).

Elle est aussi associée à une élévation de la pression artérielle et à une mauvaise régulation du métabolisme des glucides (augmentation de la glycémie à jeun ou diminution de la tolérance au glucose)⁵⁶.

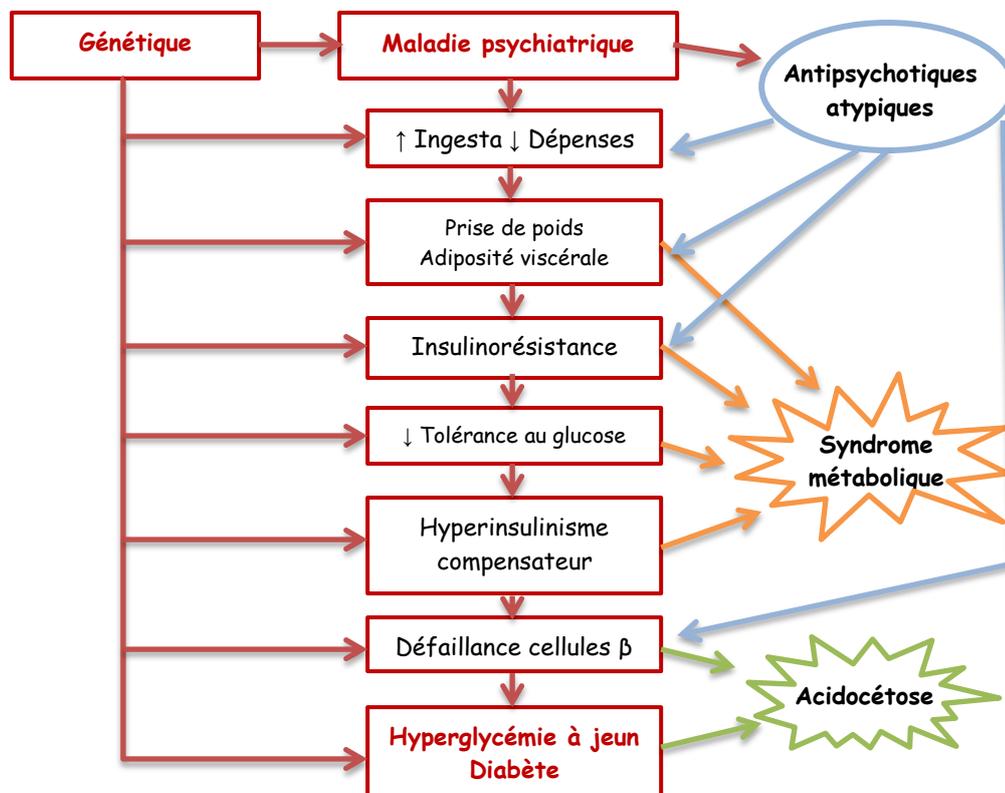


Figure 7. Mécanismes d'action susceptibles d'expliquer la survenue d'un syndrome métabolique sous antipsychotiques atypiques

Adapté d'après Scheen *et al.* (2008)⁵⁶.

Selon les molécules utilisées, la prise de poids, l'apparition de troubles lipidiques ou d'un diabète de type 2 vont être variables.

Médication	Prise de poids	Diabète	Dyslipidémie
Clozapine	+++	++	++
Olanzapine	+++	++	++
Risperidone	++	V	V
Quétiapine	++	V	V
Aripiprazole	+/-	0	0
Amisulpride	+/-	0	0

+++ : risque élevé ++ : risque modéré + : risque faible
 +/- risque négligeable V: variable dans la littérature 0 : abs de risque

Tableau 3. Anomalies métaboliques associées au traitement par antipsychotiques atypiques

Adapté d'après Scheen *et al.* (2008)⁵⁶.

I. 3. 2. 2. Différents récepteurs impliqués dans les troubles métaboliques notamment la prise de poids

Les antipsychotiques atypiques, en plus de leur action sur les récepteurs dopaminergiques, vont donc avoir une action sur d'autres neurotransmetteurs, favorisant ainsi une prise de poids et une résistance à l'insuline.

=> Système sérotoninergique

Les récepteurs sérotoninergiques sont connus pour exercer un signal de satiété. Les Rc 5HT1A et 5HT2C, sites d'action des antipsychotiques atypiques, sont impliqués dans la prise de nourriture.

Les agonistes de ces deux récepteurs ont des effets opposés, ainsi l'agoniste du Rc 5HT1A va augmenter la prise de nourriture, tandis que l'agoniste du Rc 5HT2C va diminuer cette prise.

Le blocage du Rc 5HT2C peut ainsi être à l'origine d'une augmentation de la faim et d'une obésité, en augmentant la prise de nourriture⁵⁹.

L'Olanzapine et la Clozapine sont les deux antipsychotiques atypiques induisant la prise de poids la plus importante, ce sont aussi les deux molécules ayant le plus d'affinité pour les Rc 5HT_{2C}.

D'autres Rc sérotoninergiques peuvent être impliqués : le Rc 5HT_{1B} agit dans le contrôle de la satiété et le Rc 5HT₆ agit sur le contrôle de la prise de poids⁵⁹.

=> Système dopaminergique

Les antagonistes des Rc D₂ vont favoriser la prise de nourriture et vont agir sur le système de récompense et la sécrétion de prolactine (cf I. 3. 2. 5)⁵⁷.

=> Système histaminergique

Les antipsychotiques atypiques, surtout l'Olanzapine et la Clozapine, ont une haute affinité pour les Rc histaminergiques et muscariniques.

La liaison d'un antipsychotique atypique au Rc histaminique H₁ est un bon indicateur de la prise de poids induite par ce médicament. En effet l'action antagoniste sur le Rc H₁ va favoriser la prise de nourriture.

De plus la voie de signalisation de la leptine va être perturbée, accélérant le développement d'une résistance à la leptine, et ainsi une prise de nourriture.

Enfin la thermogénèse va être diminuée au niveau du tissu adipeux brun via la diminution de UCP I (une protéine de la membrane des mitochondries des adipocytes favorisant la production de chaleur) et la lipolyse va être diminuée aussi, cela se traduisant notamment par une diminution de la production de chaleur⁵⁸.

=> Système adrénérgique

Le Rc adrénérgique α₁ a été identifié dans le tissu adipeux brun responsable de la production de chaleur.

Le blocage de ce Rc par l'antipsychotique atypique va être responsable d'une diminution de la production de chaleur ainsi qu'une hyperglycémie et une diminution de la lipolyse et de la microcirculation du tissu adipeux.

=> Système muscarinique

Le blocage du Rc muscarinique diminue la sécrétion d'insuline induite par l'acétylcholine, ce qui va engendrer une hyperglycémie.

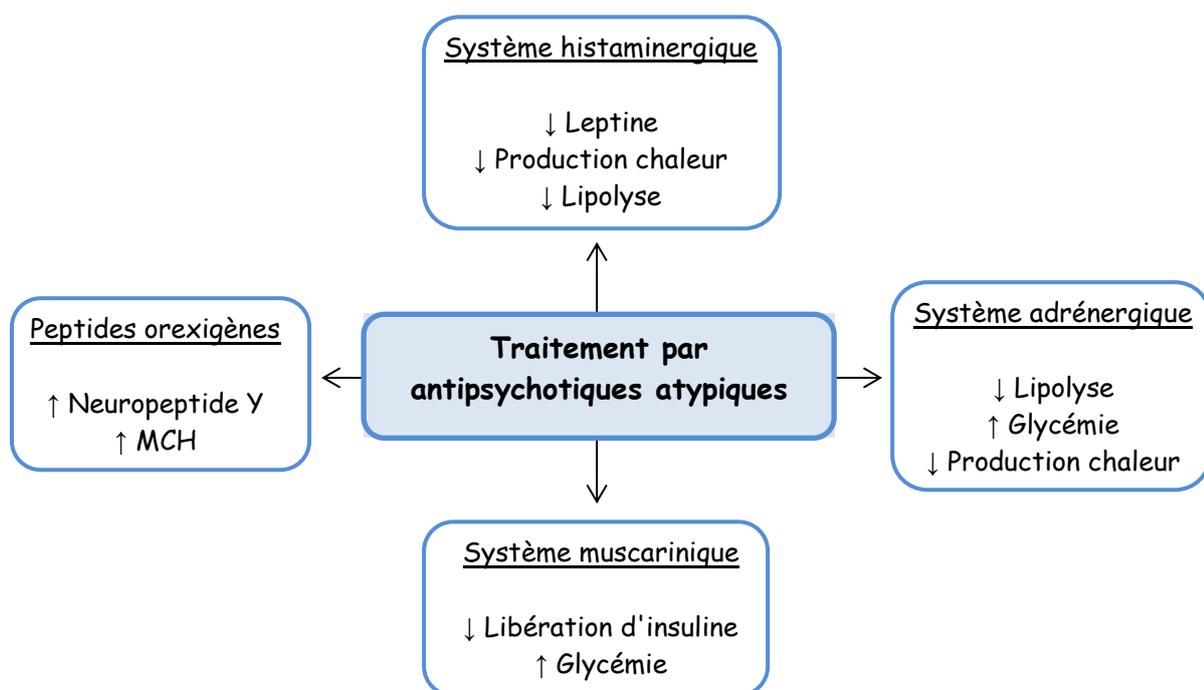
=> Peptides orexigènes

Plusieurs peptides orexigènes hypothalamiques vont stimuler la prise de nourriture : le neuropeptide Y, l'orexine et la MCH (Melanin-concentrating hormone)⁵⁸.

Par leur action antagoniste sur les différents Rc, les antipsychotiques atypiques vont donc entraîner :

- Une augmentation des peptides orexigènes responsables de prise de nourriture
- Une diminution de la thermogénèse
- Une diminution de la sécrétion d'insuline par l'acétylcholine responsable d'une hyperglycémie
- Un échec dans la voie de signalisation de la leptine responsable de prise de nourriture
- Une diminution de la lipolyse dans le tissu adipeux

L'hyperphagie, la diminution de la thermogénèse et l'accumulation de graisses vont alors être responsables de la prise de poids⁵⁸.



MCH : Melanin-concentrating hormone

Figure 8. Mode d'action des antipsychotiques atypiques sur les différents récepteurs

Adapté d'après Volpato *et al.* (2013)⁵⁸.

I. 3. 2. 3. Affinité des molécules sur les différents récepteurs

Tous les antipsychotiques n'ont pas les mêmes affinités vis à vis des différents Rc :

Récepteurs	Clozapine	Olanzapine	Quétiapine	Rispéridone
D2	+	++	+	++++
5-Ht1A	+	0	+	+
5-HT2A	++++	++++	+	+++++
5-HT2C	++	++++	0	++++
α1	++++	++	++	++++
H1	++++	++++	++++	++
M1	++++	++++	++	0
Prise de poids	+++	++	++	++

Tableau 4. Affinités des molécules sur les différents récepteurs

Adapté d'après Smogur *et al.* (2009)⁵⁹.

I. 3. 2. 4. Le TNF α

Le TNF α est une cytokine exprimée par les adipocytes chez les personnes obèses. Un taux élevé de TNF α induit une hyperinsulinémie, une insulino-résistance, et une hypertriglycéridémie.

L'activation du TNF α pourrait être spécifique des psychotropes induisant une prise de poids tels que les antipsychotiques atypiques⁶⁰.

Prossin *et al.* ont observé, dans une étude incluant 99 patients bipolaires, que les patients sous antipsychotiques atypiques présentant un syndrome métabolique ont un taux de TNF α significativement plus élevé que ceux sans syndrome métabolique. Le TNF α serait associé à l'hyperglycémie et à l'obésité retrouvées dans le syndrome métabolique dans cette étude⁶¹.

I. 3. 2. 5. Autres mécanismes

=> dopamine et prolactine

L'antagonisme des Rc D2 augmente la sécrétion de prolactine, ce qui va augmenter la survenue d'obésité. La sécrétion de la prolactine est aussi stimulée par des Rc sérotoninergiques comme le Rc 5HT2C.

Ainsi en utilisant un antagoniste de ce Rc, une diminution de l'effet de la prolactine sur la prise de poids pourrait être envisagée.

=> dopamine et récompense

Le blocage des Rc dopaminergiques agit au niveau du système de récompense, il va entraîner des effets dysphoriques ayant des conséquences sur la prise de nourriture.

La perturbation du système de récompense peut conduire à une désinhibition de la prise de nourriture, cependant cela reste difficile à démontrer.

=> sédation

Par leur action antagoniste sur les Rc α_1 et H1, les antipsychotiques atypiques vont entraîner une sédation, qui a pour conséquence une diminution de l'exercice et de la dépense énergétique, favorisant ainsi la prise de poids⁵⁷.

I. 3. 2. 6. Acceptabilité du traitement

Le taux d'arrêt des traitements sous antipsychotiques atypiques a été étudié, notamment via l'étude CATIE, montrant de très forts taux d'arrêt du traitement, dus à un manque d'efficacité, une mauvaise tolérance ou une inobservance du patient.

Ainsi l'Olanzapine a montré un risque de prise de poids et d'effets métaboliques très important expliquant un taux d'arrêt conséquent.

La connaissance de ces difficultés d'observance, liées en partie aux effets indésirables, montre qu'une prise en charge des effets métaboliques des antipsychotiques atypiques s'avère plus que nécessaire afin de proposer la meilleure aide possible à ces patients⁶².

I. 3. 3. Prévalence du syndrome métabolique dans la schizophrénie et sous antipsychotiques atypiques

La prévalence de syndrome métabolique est plus élevée chez le patient schizophrène que dans la population générale.

De nombreuses études réalisées à travers différents pays et ethnies ont permis de mettre en évidence cette prévalence⁶³.

→ Syndrome métabolique chez le patient schizophrène indépendamment de la prise d'antipsychotiques atypiques

Il est souvent retrouvé un lien entre le syndrome métabolique et la prise d'antipsychotique chez le patient schizophrène mais il ne faut pas oublier que la relation entre syndrome métabolique et schizophrénie avait déjà été retrouvée bien avant l'introduction du premier antipsychotique dans les années 1950.

Cela a été montré dans une revue de littérature, réalisée par Bou Khalil, sur des articles datant de 1988 à 2010. Il a ainsi été observé que, en dehors des antipsychotiques, les antidépresseurs et stabilisateurs de l'humeur peuvent eux aussi jouer un rôle dans le développement du syndrome métabolique. De plus la

schizophrénie par elle-même a tendance à prédisposer au syndrome métabolique en induisant une tendance à développer une obésité abdominale, un excès de cortisol circulant, une résistance à l'insuline, une prédisposition génétique et un mode de vie inadéquat⁶⁴.

→ Prévalence du syndrome métabolique sous antipsychotiques atypiques

L'utilisation d'antipsychotiques atypiques est une des raisons de l'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique chez le patient schizophrène.

Cette prévalence est très variable en fonction de l'antipsychotique atypique utilisé, de la population étudiée ou du fait que le patient ait déjà été traité ou non par un antipsychotique.

Ainsi à travers une revue de littérature, Malhotra *et al.* ont montré que le taux de prévalence du syndrome métabolique varie de 11 à 69% chez les patients sous traitement antipsychotique et de 4 à 26% chez les patients jamais traités. Mais aussi que la prévalence du syndrome métabolique peut être de 0 à 14% chez un patient jamais traité et augmenter jusqu'à 52,4% après trois mois de traitement antipsychotique⁶³.

- Population étudiée

La prévalence du syndrome métabolique sous antipsychotiques varie en fonction de la population concernée :

Une étude réalisée par Bou Khalil *et al.* au Liban a montré que la prévalence du syndrome métabolique varie entre 32,3 et 48,3% dans un groupe de 31 adultes Libanais schizophrènes recevant un antipsychotique atypique (Olanzapine, Clozapine et Risperidone confondus). Cette variation est notamment due à la définition du syndrome utilisée: celle de NCEP-ATPIII ou de l'IDF⁶⁵.

Une autre étude réalisée en Corée par Nam Young Lee *et al.* sur 154 patients a montré une prévalence du syndrome métabolique de 31,7% chez le patient coréen traité par un seul antipsychotique atypique (Aripiprazole, Olanzapine ou Risperidone confondus) pendant plus de 90 jours. La prévalence étant plus élevée (46%) pour les hommes par rapport aux femmes (17%) dans cette étude⁶⁶.

Enfin une étude réalisée au Rajasthan par Gautam *et al.* a mis en évidence une prévalence du syndrome métabolique de 11,6%, soit 14 des 120 patients inclus, après quatre mois de traitement continu sous antipsychotiques atypiques (Olanzapine, Clozapine et Risperidone confondus). En montrant bien que le risque de développer un syndrome métabolique paraît beaucoup plus important sous traitement par Olanzapine ou Clozapine comparé à la prise de Risperidone⁶⁷.

Auteurs	Pays	Nombre patients	Prévalence syndrome métabolique
Bou Khalil <i>et al.</i>	Liban	31	entre 32,3 et 48,3%
Nam Young Lee <i>et al.</i>	Corée	154	31,70%
Gautam <i>et al.</i>	Rajasthan	120	11,60%

Tableau 5. Exemples de prévalence du syndrome métabolique

Réalisé d'après Bou Khalil *et al.* (2013) Nam Young Lee *et al.* (2011) Gautam *et al.* (2011)^{65, 66, 67}.

- Neuroleptiques et antipsychotiques de seconde génération

Les antipsychotiques de seconde génération, en particulier l'Olanzapine et la Clozapine, augmenteraient de façon importante le risque de développer un syndrome métabolique en comparaison aux neuroleptiques.

De Hert *et al.* ont réalisé une étude incluant 148 patients schizophrènes ayant été traités par un neuroleptique entre 1984 et 1995, et 148 patients traités par un antipsychotique de seconde génération entre 2000 et 2006, pendant au moins un an. Alors que la prévalence du syndrome métabolique était identique pour les deux groupes en début de traitement, après 3 ans de traitement elle était deux fois plus élevée sous antipsychotiques de seconde génération (24,8%) en comparaison aux neuroleptiques (13,1%). L'évolution de la prise de poids était elle aussi beaucoup plus importante pour les antipsychotiques de seconde génération (11,5 Kg) par rapport aux neuroleptiques (5,2 Kg). Cependant, en excluant les patients sous Clozapine et Olanzapine, il n'y avait plus de différence significative dans la prévalence du syndrome métabolique et de la prise de poids entre les deux groupes⁶⁸.

- Antipsychotique atypique utilisé

Les molécules induisant le plus souvent un syndrome métabolique sont l'Olanzapine et la Clozapine, en comparaison aux autres antipsychotiques atypiques utilisés.

La prévalence du syndrome métabolique sous Clozapine peut varier de 46 à 62%⁶³.

Said *et al.* ont réalisé une étude en Malaisie entre Juin 2008 et Septembre 2011, sur 205 patients recevant un traitement antipsychotique en monothérapie depuis au moins un an. Il a ainsi été observé que la plus haute prévalence de syndrome métabolique a été retrouvée sous traitement par Clozapine 66,7%, suivi par le traitement par Olanzapine 50,9%. L'Aripiprazole est le traitement ayant la plus faible prévalence de syndrome métabolique avec seulement 25%⁶⁹.

Cette différence de prévalence a aussi été retrouvée dans une étude réalisée à Séoul entre 2007 et 2011 par Ko *et al.* incluant 1103 patients schizophrènes. La plus haute prévalence de syndrome métabolique ayant été retrouvée pour les patients traités par Olanzapine 53,1%, alors que celle des patients sous Aripiprazole n'était que de 23,7%⁷⁰.

- Modification des paramètres lipidiques

Les antipsychotiques atypiques agissent sur les paramètres lipidiques (TG, HDL, LDL, VLDL, cholestérol total), composants importants du syndrome métabolique.

Le risque de dyslipidémie diffère en fonction de l'antipsychotique atypique utilisé.

L'Olanzapine et la Clozapine sont les deux antipsychotiques atypiques induisant le plus de modifications des paramètres lipidiques, notamment une hypertriglycémie qui sera normalisée après l'arrêt du traitement en quelques semaines. En comparaison, la Risperidone, l'Aripiprazole et l'Amisulpride vont induire peu ou pas de troubles majeurs au niveau lipidique^{67, 71}.

Pour illustrer ce fait, une étude, réalisée par Kaushal *et al.* sur 60 patients schizophrènes en Inde, a comparé le profil lipidique des patients traités par Olanzapine ou Risperidone pendant huit semaines. Il a été montré une augmentation bien plus importante de tous les paramètres lipidiques sous Olanzapine comparés à ceux sous Risperidone, avec une tendance à augmenter fortement les valeurs des TG, VLDL et cholestérol total sous Olanzapine⁷².

- Prise de poids

La prise de poids est une composante majeure du syndrome métabolique. Elle va différer en fonction de la molécule utilisée.

Les prises de poids induites par les antipsychotiques atypiques les plus importantes sont retrouvées pour la Clozapine et l'Olanzapine de l'ordre de 3 à 16 Kg en 6 à 36 mois et 2 à 12 Kg en 6 semaines à 1 an respectivement selon les études.

Alors que la Rispéridone et la Palipéridone vont induire une prise de poids plus faible de l'ordre de 1,2 à 8 Kg en 3 à 24 mois selon les études.

Enfin l'Aripiprazole et l'Amisulpride induisent des prises de poids légères voir minimales (≈ 1 Kg). La prise de poids la plus importante a lieu dans les premiers mois de traitement avant de se stabiliser^{67, 71, 73}.

Les patients schizophrènes jeunes avec un IMC de base faible ont un risque de prise de poids induite par les antipsychotiques atypiques plus élevé^{74, 75}.

Balbao *et al.* ont réalisé une étude incluant 30 patients brésiliens schizophrènes âgés de 18 à 47 ans, traités par Olanzapine pendant 12 mois.

Il a été observé une augmentation de 10,7 Kg après un an de traitement dont 7,4 Kg ont été pris en deux mois, 70% des patients ont eu une prise de poids supérieure à 7% du poids initial en neuf mois.

De plus, il a été retrouvé un passage de l'IMC de 24,4 à 28,1 Kg/m² en douze mois ainsi qu'une augmentation du tour de taille de 8,5 cm en un an dont 6,8 cm pris en deux mois.

Cette étude confirme donc la prise de poids et les changements de tour de taille induits par le traitement par Olanzapine dans les premiers mois du traitement⁷⁶.

D'autres études ont permis d'étudier la différence de prise de poids induite par les différentes molécules.

Ainsi Patel *et al.* lors d'une étude en double aveugle incluant 400 patients pendant 52 semaines, ont montré une prise de poids induite par l'Olanzapine supérieure à celle avec la Rispéridone, la moitié de la prise de poids a eu lieu lors des trois premiers mois de traitement⁷⁷.

Perez-Iglesias *et al.* ont aussi montré que le traitement par Olanzapine induit une prise de poids plus rapide et plus importante que celui par Rispéridone⁷⁸.

Auteurs	Nombre patients	Durée étude	Prise de poids en Kg		
			Olanzapine	Risperidone	Quétiapine
Balbao <i>et al.</i>	30	52 semaines	10,7		
Patel <i>et al.</i>	400	52 semaines	10	6,4	5,2
Perez-Iglesias <i>et al.</i>	164	12 semaines	8,4	5,9	

Tableau 6. Prise de poids sous Clozapine, Risperidone ou Quétiapine

Réalisé d'après Balbao *et al.* (2014) Patel *et al.* (2009) Perez-Iglesias *et al.* (2008)^{76, 77, 78}.

Une étude réalisée en Serbie sur 100 patients pendant 24 semaines a montré une augmentation beaucoup plus importante de l'IMC sous Olanzapine comparée à la Risperidone, les valeurs de l'augmentation étant respectivement de 1,67 et 1,03 Kg/m² ⁷⁹.

- Diabète de type 2 et troubles glycémiques

La prise de Clozapine et d'Olanzapine favorise la survenue de troubles glycémiques et de diabète en quelques jours à plusieurs mois. Les taux de glucose se normalisent après l'arrêt du traitement.

Tandis que la Risperidone, l'Aripiprazole et l'Amisulpride ne vont quant à eux pas induire de troubles glycémiques majeurs⁷¹.

- Risque cardio-vasculaire

La prise d'antipsychotique a une incidence sur la survenue du syndrome métabolique ce qui augmente le risque cardio-vasculaire.

Une étude, réalisée par Said *et al.* sur 270 patients malaisiens sous neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques confondus depuis au moins un an, a montré une prévalence du syndrome métabolique de 46,7% (soit 126/270 patients). Chez ces patients présentant un syndrome métabolique, il a été trouvé un risque de maladie cardio-vasculaire à 10 ans significativement plus élevé (31,5%) par rapport aux patients sans syndrome métabolique (11%).

Après calcul du score de Framingham, le groupe présentant un syndrome métabolique a obtenu un score de 7,6, c'est à dire que 8% des personnes avec ce niveau de risque auront probablement une crise cardiaque dans les dix prochaines années. Tandis que dans le groupe sans syndrome métabolique, le score était plus faible (≈5)⁶⁹.

- Taux d'adiponectine

L'adiponectine est une hormone permettant d'augmenter la sensibilité à l'insuline, c'est un biomarqueur du syndrome métabolique.

Un faible taux d'adiponectine et une prise de poids induite par les antipsychotiques atypiques sont associés à un risque élevé de développer un syndrome métabolique chez les patients schizophrènes¹⁰.

La prise d'antipsychotiques atypiques entraîne une diminution significative du taux d'adiponectine dans le sang qui va différer selon la molécule utilisée, cette diminution est bien retrouvée dans le cas de la prise d'Olanzapine .

Une étude, réalisée par Wampers *et al.* a étudié l'effet de différents antipsychotiques atypiques sur le taux sanguin d'adiponectine indépendamment de l'IMC et du syndrome métabolique pendant 12 semaines.

Cent treize patients schizophrènes traités par Olanzapine ou Risperidone ont été inclus.

Une augmentation du syndrome métabolique plus importante a été retrouvée sous Olanzapine en comparaison à la Risperidone.

Le taux d'adiponectine a augmenté sous Risperidone (de 10,1 à 11,1 µg/mL) alors qu'il a diminué sous Olanzapine (de 11,3 à 8,9 µg/mL).

La réduction du taux d'adiponectine observée sous Olanzapine peut partiellement avoir contribué à l'augmentation du syndrome métabolique en comparaison à la Risperidone⁸⁰.

I. 3. 4. Prise en charge du syndrome métabolique et de la prise de poids sous antipsychotiques atypiques

Afin de diminuer au maximum le risque de non-observance, il est nécessaire d'informer le patient des avantages mais aussi des effets secondaires possibles avant de débiter tout traitement antipsychotique.

Une information sur les mesures préventives, le régime et le changement des habitudes de vie, doit être donnée au patient mais aussi à l'entourage familial⁸¹.

Il existe actuellement diverses recommandations d'aide à la prise en charge des effets métaboliques induit par le traitement antipsychotique.

Ces recommandations vont permettre de dépister, évaluer et suivre les patients à risque métabolique et cardiovasculaire.

I. 3. 4. 1. Dépistage

Le dépistage porte sur :

- les facteurs médicaux : surpoids, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie...
- les facteurs comportementaux : habitudes alimentaires, tabac, polymédication, sédentarité
- les facteurs génétiques : ethnie, antécédents familiaux de troubles métaboliques ou cardiovasculaires⁸².

I. 3. 4. 2. Evaluation

L'évaluation globale du risque métabolique se fait en plusieurs étapes : un interrogatoire, un examen physique et un bilan biologique.

=> l'interrogatoire

- les symptômes cliniques et l'historique des données biologiques
- les antécédents familiaux de diabète et/ou obésité
- le mode de vie : sédentarité, habitudes alimentaires
- les médicaments associés au traitement : thymorégulateurs, benzodiazépines...
- les addictions : tabac, alcool, cannabis...

=> l'examen physique

- mesure du poids, de la taille et calcul de l'IMC
- périmètre abdominal
- pression artérielle

=> bilan biologique

- glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L à deux reprises → diabète
 $1,0 \geq x \geq 1,26$ g/L - hyperglycémie à jeun → pré-diabète
- glycémie $\geq 2,0$ g/L à tout autre moment de la journée → diabète
- exploration d'une anomalie lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, TG⁸².

I. 3. 4. 3. Suivi

Le patient doit bénéficier d'un suivi rapproché à l'initiation du traitement puis d'un suivi régulier par la suite.

	T0	M1	M3	Trimestriellemen †	Annuellemen †	Tous les 5 ans
Poids et IMC	X	X	X	X		
Périmètre abdo	X					
Glycémie à jeun	X		X		X	
Bilan lipidique	X		X			X
Pression artérielle	X		X		X	

T0 : avant traitement M1 : 1 mois après début du traitement

M3 : 3 mois après début du traitement

Tableau 7. Recommandations pour le suivi du patient sous antipsychotiques atypiques
 Adapté d'après ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament (2010)⁸¹.

I. 3. 4. 4. Apparition des troubles métaboliques sous antipsychotiques atypiques

Rappel des troubles métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques

Médication	Prise de poids	Diabète	Dyslipidémie
Clozapine	+++	++	++
Olanzapine	+++	++	++
Risperidone	++	V	V
Quétiapine	++	V	V
Aripiprazole	+/-	0	0
Amisulpride	+/-	0	0

+++ : risque élevé ++ : risque modéré + : risque faible
 +/- risque négligeable V: variable dans la littérature 0 : abs de risque

Tableau 3. Anomalies métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques

Adapté d'après Scheen *et al.* (2008)⁵⁶.

=> troubles glycémiques ou diabète sous antipsychotiques atypiques

-> *glycémie à jeun* ≥ 1 g/L :

- effectuer un second dosage pour confirmation
- réévaluer les facteurs de risque et augmenter la fréquence des suivis
- changer les habitudes de vie et mesures hygiéno-diététiques
- consulter un généraliste ou diabétologue qui réalisera une prescription d'antipsychotique adaptée au risque de survenue de diabète^{82, 83}.

→ *glycémie à jeun* $\geq 1,26$ g/L

- switch vers un antipsychotique non associé à un risque de diabète (Amisulpride ou Aripiprazole)

- si le switch est impossible, le diabète doit être traité par des mesures hygiéno-diététiques, ou par médicaments (antidiabétique oral ou insuline).

Lors de l'arrêt rapide de l'antipsychotique concerné, une réversibilité des signes du diabète est possible.

=> dyslipidémie sous antipsychotiques atypiques

- test de confirmation suivi de mesures diététiques

- switch vers un antipsychotique avec risque métabolique plus faible

- si le switch est impossible, un traitement hypocholestérolémiant peut être instauré^{82, 83}.

=> obésité sous antipsychotiques atypiques

Le plus important est la prévention.

L'antipsychotique utilisé devra induire le moins de prise de poids possible, en fonction du profil de chaque patient.

Un changement de style de vie et des mesures diététiques seront recommandés lors de l'initiation du traitement puis tout au long du traitement :

- consommer régulièrement des fruits et légumes

- préférer les sucres à index glycémiques faibles : pain complet, céréales riches en son, pâtes, pommes, lait, lentilles haricots secs...

- éviter les boissons sucrées

- pratiquer un exercice physique 15 à 30 minutes par jour : marche à pied, vélo, natation

En cas de prise de poids supérieure à 7 % du poids initial, un switch pour un antipsychotique plus favorable au niveau métabolique est envisageable^{82, 83, 84}.

=> hypertension artérielle sous antipsychotiques atypiques

La décision d'un traitement dépend de la présence ou non d'autres facteurs de risques cardiovasculaires.

Les mesures hygiéno-diététiques sont toujours recommandées, ainsi que l'avis d'un spécialiste pour la mise en place éventuelle d'un traitement anti-hypertenseur^{82, 83}.

I. 3. 4. 5. Changement d'antipsychotique

Un changement de molécule est parfois envisageable.

Cependant, il faut tenir compte du contexte psychiatrique et trouver le meilleur compromis existant entre le bénéfice espéré d'une molécule et les effets secondaires attendus⁸².

I. 3. 4. 6. Intérêt du Topiramate en association avec un traitement par Olanzapine

Le Topiramate (Epitomax®) est un anticonvulsivant utilisé dans le traitement de l'épilepsie et de la migraine.

Plusieurs études ont montré qu'il pouvait avoir un rôle intéressant dans la prévention de la prise de poids et des anomalies métaboliques sous Olanzapine, même si le mécanisme d'action reste mal connu^{85, 86, 87}.

Narula *et al.* ont réalisé une étude à New Delhi pendant douze semaines, sur 72 patients schizophrènes jamais traités âgés de 18 à 65 ans.

Les patients ont été répartis en deux groupes, l'un traité par de l'Olanzapine et un placebo et l'autre recevant de l'Olanzapine et du Topiramate.

L'étude a montré que le traitement associant l'Olanzapine et le Topiramate a permis une diminution du poids de 1,27 +/- 2,28 Kg sur douze semaines ainsi qu'une diminution des taux de leptine, glucose, cholestérol, TG et pression artérielle, composants le syndrome métabolique.

Cette étude confirme donc l'intérêt du Topiramate dans la prévention de la prise de poids et des anomalies métaboliques sous Olanzapine⁸⁵.

I. 3. 4. 7. Intérêt de la Metformine en association avec un traitement par antipsychotiques atypiques

L'utilisation de la Metformine (Glucophage®), seule ou en association avec une modification des habitudes de vie, a un rôle intéressant dans la prévention de la prise de poids sous antipsychotiques atypiques. Elle permet une diminution de la prise de poids, du tour de taille et de l'IMC. Cependant il existe encore trop peu d'études portant sur le rôle de la Metformine, ces études s'appuyant de plus sur un petit nombre de patients^{88, 89}.

Une étude, réalisée par Wang *et al.* sur 72 patients durant le premier épisode schizophrénique et ayant reçu de la Metformine en addition à leur traitement antipsychotique pendant 12 semaines, a montré l'efficacité de la Metformine sur la diminution de la prise de poids induite par les antipsychotiques atypiques (Olanzapine, Clozapine, Sulpiride, Risperidone confondus). Après 12 semaines une diminution du poids de 3,3 Kg et de l'IMC de 1,3 Kg/m² a été observée dans le groupe ayant reçu de la Metformine, tandis que le poids a augmenté de 2,5 Kg et l'IMC de 0,9 Kg/m² dans le groupe placebo. De plus une diminution de la résistance à l'insuline a été retrouvée dans le groupe ayant reçu de la Metformine⁹⁰.

I. 3. 4. 8. Intérêt de la Mélatonine en association avec un traitement par antipsychotiques atypiques

L'utilisation de la Mélatonine pourrait elle aussi avoir un rôle intéressant dans la prévention des troubles métaboliques liés à la prise d'antipsychotiques atypiques à court terme, mais cela n'est pas encore clairement établi.

Dans une étude, réalisée par Romo-Nav *et al.* sur 44 patients (20 patients bipolaires et 24 patients schizophrènes) pendant huit semaines, a montré une diminution des effets métaboliques sous antipsychotiques atypiques. En effet il a été observé une diminution de la pression artérielle diastolique, et une atténuation de la prise de poids chez les patients prenant de la Mélatonine en

plus du traitement antipsychotique (1,5 Kg) par rapport au groupe placebo (2,2 Kg) sur huit semaines.

Cependant l'effet de la Mélatonine sur la prise de poids dépend de l'antipsychotique atypique utilisé, ainsi il a effectivement été observé une diminution de la prise de poids sous Quetiapine et Risperidone mais ce phénomène n'a pas été retrouvé sous Clozapine et Olanzapine.

De plus, l'effet bénéfique de la Mélatonine sur la pression artérielle et les TG sous antipsychotiques atypiques a été observé chez le patient bipolaire mais pas chez le patient schizophrène⁹¹.

Alors que dans une autre étude, incluant 48 patients schizophrènes traités par Olanzapine pendant huit semaines, Modabbernia *et al.* ont observé une diminution de la prise de poids, de l'obésité abdominale et de l'hypertriglycéridémie induites par l'Olanzapine quand de la Mélatonine était ajoutée au traitement. Des études supplémentaires seront donc nécessaires afin de fournir plus d'explications⁹².

I. 3. 4. 9. Collaboration entre professionnels de santé

Le psychiatre va initier la détection et les mesures de suivi, si les différents examens réalisés montrent des anomalies métaboliques, il est nécessaire de faire appel au spécialiste concerné : diabétologue, nutritionniste... tout en restant en relation avec le médecin traitant du patient⁸³.

I. 3. 4. 10. Place de la culinothérapie

La culinothérapie est un acte de soin éducatif et thérapeutique, utilisé notamment dans la prise de poids en psychiatrie.

C'est une activité de plus en plus répandue dans les EHPAD, hôpitaux psychiatriques, maisons de retraite... Elle a été mise en place au CH Laborit depuis les années 1990.

La culinothérapie se déroule sous forme d'ateliers culinaires ludiques, menés en groupe et praticables à tout âge.

Ces ateliers sont animés par des diététiciennes, infirmières ou ergothérapeutes dans un cadre convivial, permettant l'échange et le plaisir⁹³.

Les intérêts thérapeutiques de la culinothérapie sont nombreux. Elle se présente sous forme d'activités autour de :

- la communication
- l'apprentissage ou le maintien de certains automatismes : hygiène, savoir-faire
- la sociabilisation
- l'estime de soi
- la revalorisation (sensation d'utilité)
- la rééducation gestuelle et mnésique
- l'animation
- la diététique⁹⁴.

Les ateliers se déroulent de la façon suivante :

- rangement des courses
- lavage des mains régulier
- confection d'un plat en suivant la recette
- mise du couvert
- décoration de la salle
- nettoyage du matériel et des locaux⁹⁵.

II. Étude : à propos de cas de prise de poids chez des patients schizophrènes

II. 1. Objectif

Examiner la prise de poids et les changements métaboliques dans un groupe de patients schizophrènes traités par neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques.

II. 2. Matériel et méthode

→ Étude et population

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au Centre Hospitalier Henri Laborit de Poitiers, portant sur des patients schizophrènes hospitalisés en 2013.

Cette étude inclut neuf patients diagnostiqués schizophrènes, âgés de 20 à 30 ans, ayant reçu un traitement par neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques en 2013.

Six hommes et trois femmes sont inclus, quatre patients traités par un antipsychotique atypique et cinq par un neuroleptique ou une association de neuroleptiques.

Au départ 70 patients ont été inclus dans cette étude, 59 ont tout d'abord été exclus suite à un manque de données exploitables dans les dossiers, puis sur les 11 patients restants, deux ont été exclus suite à une prise de poids induite par un traitement antipsychotique différent de celui pris en 2013. Au final neuf patients sont donc inclus dans cette étude.

→ Recueil des données

Les données ont été obtenues à partir des logiciels Cortexte et Cyberlab disponibles au Centre Hospitalier Henri Laborit de Poitiers.

Les données recueillies sur Cortexte à l'aide des dossiers patients informatisés portent sur l'âge du patient, le poids, l'IMC, la taille, le traitement, les caractéristiques démographiques, l'histoire familiale, l'ancienneté du diagnostic, le niveau d'études, la prise de tabac, alcool ou drogue, l'activité physique et la culinothérapie.

Les données recueillies sur Cyberlab concernent les paramètres biologiques du patient : glycémie, cholestérol, TG, LDL, HDL.

Afin de faciliter l'analyse, les patients ont été divisés en deux groupes : le « groupe 1 » traité par un antipsychotique atypique (antipsychotique de seconde génération), et le « groupe 2 » traité par un neuroleptique (antipsychotique conventionnel) ou une association de neuroleptiques.

II. 3. Résultats

➤ Caractéristiques sociodémographiques

- Age moyen des patients : 27 ans sous antipsychotiques atypiques et 25.8 ans sous neuroleptiques
- Tous les patients sont célibataires et 66.7% vivent chez leurs parents
- Tous sont sans emploi et 22.2% toujours en cours d'études
- 44.4% ont passé le BAC et 33.3% n'ont pas de diplôme ou présentent des difficultés pour lire et compter
- 66.7% fument du tabac, 55.6% boivent de l'alcool et 66.7% consomment du cannabis
- 22.2% pratiquent une activité physique régulièrement (deux fois par semaine).

Groupes	Olanzapine		Clozapine	Risperidone
Patient	1	2	3	4
Sexe	H	H	F	H
Age	25 ans	25 ans	28 ans	30 ans
Situation familiale	célibataire, vit seul	célibataire, vit chez ses parents	célibataire, vit en institution	célibataire, vit chez ses parents
Catégorie socio professionnelle	sans emploi	sans emploi	sans emploi	sans emploi
Niveau d'études		bac pro électricien	étudiante	bac pro mécanicien
Tabac				arrêt en 2011
Alcool	oui	oui		
Drogue	cannabis	cannabis		Cannabis + marijuana
Activité physique				VTT, course à pied, sport adapté

Tableau 8. Caractéristiques sociodémographiques sous antipsychotiques atypiques

Groupe 2	Loxapine + Fluphénazine	Loxapine + zuclopentixol	Flupenthixol	Haloperidol + Cyamémazine	Flupenthixol + Cyamémazine
Patient	5	6	7	8	9
Sexe	H	H	H	F	F
Age	27 ans	21 ans	28 ans	25 ans	28 ans
Situation familiale	célibataire, vit chez ses parents ou en institution	célibataire, vit chez ses parents	célibataire, vit chez ses parents	célibataire, vit chez un parent	célibataire, une fille, sans abri
Catégorie socio professionnelle	sans emploi	sans emploi	sans emploi	sans emploi	sans emploi
Niveau d'études	grandes difficultés à lire et compter	scolarité ordinaire, bac pro STG	problème scolaire, difficultés à lire	phobie scolaire, bac, BTS chimie en cours	aucun diplôme
Tabac	oui	oui	oui	oui	oui
Alcool			oui	oui	oui
Drogue		cannabis	cannabis		cannabis
Activité physique	sédentaire	foot, boxe, marche			

Tableau 9. Caractéristiques sociodémographiques sous neuroleptiques

Molécule		Antipsychotique atypique	Neuroleptique	Total
Sexe	Homme	3	3	6 (66,7%)
	Femme	1	2	3 (33,3%)
Age moyen		27	25,8	
Situation familiale	célibataire	4	5	9 (100%)
Logement	chez parents	2	3	5 (55,6%)
	seul	1		1 (11,1%)
	en institution	1		1 (11,1%)
	alternance parent ou institution sans abri		1	1 (11,1%)
Catégorie socio professionnelle	en études	1	1	2 (22,2%)
	sans emploi	4	5	9 (100%)
Niveau études	aucun ou difficultés		3	3 (33,3%)
	BAC ou +	2	2	4 (44,4%)
Tabac		1	5	6 (66,7%)
Alcool		2	3	5 (55,6%)
Cannabis		3	3	6 (66,7%)
Activité physique	aucune		1	1 (11,1%)
	> 2 / semaine	1	1	2 (22,2%)

Tableau 10. Comparaison des caractéristiques sociodémographiques entre les deux groupes

➤ Maladie et traitement

- Durée de traitement : en moyenne 2.5 ans sous antipsychotiques atypiques et 2.6 ans sous neuroleptiques.
- Quatre patients sur les neuf présentent des comorbidités (22.2% dépression, 11.1% épilepsie, 11.1% maladie bipolaire).
- Tous les patients sous neuroleptiques sont traités par Lepticur®
- 55.6% des patients sont sous benzodiazépines (Temesta®, Seresta®, Xanax®) et 22.2% sous hypnotiques (Imovane®, Stilnox®).
- Antécédents familiaux : 33.3% ont des antécédents de suicides ou dépressions dans la famille proche.
- 33.3% des patients suivent un programme de culinothérapie.

Groupe 1	Olanzapine		Clozapine	Rispéridone
Patient	1	2	3	4
Ancienneté diagnostic		10 ans		14 ans
Durée traitement	1 an	2 ans	4 ans	3 ans
Comorbidité	dépression		épilepsie	
Autres médicaments	Temesta®	Xanax®	Tégrétol®, Zonegran®, Minirinmelt®	Xanax®
Antécédents familiaux				suicides (grand père et oncle maternels)
Prise de poids	+ 13,5 Kg en 1 an	importante	+ 6 Kg en 2 ans	Importante (≈ 30 Kg), stable depuis 2 ans
Culinothérapie			oui	

Tableau 11. Maladie et traitement sous antipsychotiques atypiques

Groupe 2	Loxapine + Fluphénazine	Loxapine + zuclopenthixol	Flupenthixol	Haloperidol + Cyamémazine	Flupenthixol + Cyamémazine
Patient	5	6	7	8	9
Ancienneté diagnostic	10 ans	3 ans	4 ans	2 ans	4 ans
Durée traitement	7 ans	2 ans	2 ans	1 an	1 an
Comorbidité		bipolaire		dépression	
Autres médicaments	Lepticur®, Seresta®, Stilnox®	Lepticur®, Temesta®, Depakote®	Lepticur®, Decapeptyl®	Lepticur®, Prozac®, Imovane®	Lepticur®
Antécédents familiaux			dépression (frère, tante, grand-mère)	suicide grand-père (connu en psychiatrie)	
Prise de poids	+ 27 Kg en 3 ans	+ 10 Kg en 7 mois	+ 11,6 Kg en 2 ans	+ 9 Kg en 1 an	+ 6 Kg en 1 an
Culinothérapie	oui		oui		

Tableau 12. Maladie et traitement sous neuroleptiques

Molécule		Antipsychotique atypique	Neuroleptique	Total
Ancienneté diagnostic		12 ans	4,6 ans	
Durée traitement		2,5 ans	2,6 ans	
Comorbidité	Dépression	1	1	2 (22,2%)
	Epilepsie	1		1 (11,1%)
	Bipolaire		1	1 (11,1%)
Autres médicaments	Lepticur		5	5
	Benzodiazépines	3	2	5 (55,6%)
	Hypnotiques		2	2 (22,2%)
Antécédents familiaux (suicide, dépression)		1	2	3 (33,3%)
Prise de poids moyenne		↑ 9,75 Kg	↑ 12,78 Kg	
Culinothérapie		1	2	3 (33,3%)

Tableau 13. Comparaison maladie et traitement entre les deux groupes

➤ Prise de poids détaillée

Une prise de poids est observée chez tous ces patients, cependant une prise de poids détaillée a pu être retrouvée pour sept patients sur les neuf inclus dans l'étude.

- Pour les deux patients sous antipsychotiques atypiques : prise de poids moyenne de 9.75 Kg en un à deux ans
- Pour les patients sous neuroleptiques : 12.78 Kg en sept mois à trois ans.

Molécule	Olanzapine	Clozapine	Loxapine + Fluphénazine	Loxapine + zuclophen thixol	Flupenthixol	Haloperidol + Cyamémazine	Flupenthixol + Cyamémazine
Patient	1	3	5	6	7	8	9
Durée période †	1 an	2 ans	3 ans	7 mois	2 ans	1 an	1 an
Poids †0 (Kg)	62,50	53,00	80,00	84,00	68,40	63,30	59,00
Poids †	76,00	59,00	107,00	94,00	80,00	72,60	65,00
Δ (Kg)	↑ 13,5	↑ 6	↑ 27	↑ 10	↑ 11,6	↑ 9,3	↑ 6
IMC †0 (Kg/m ²)	21,88	23,19	26,12		23,66	20,90	21,67
IMC †	26,60	25,00	35,42		27,70	23,97	23,87
Δ (Kg/m ²)	↑ 4,72	↑ 1,81	↑ 9,3		↑ 4,04	↑ 3,07	↑ 2,2

Tableau 14. Prise de poids détaillée

Après sept mois à trois ans de traitement :

- 57.1% ont une prise de poids supérieure à 10 % du poids initial
- 14.3% supérieure à 15% du poids initial
- 28.6% supérieure à 20% du poids initial

Prise de poids	Antipsychotiques atypiques		Neuroleptiques					Total
	1	3	5	6	7	8	9	
Patient								
> 10% du poids initial		1		1		1	1	4 (57,1%)
> 15% du poids initial					1			1 (14,3%)
> 20% du poids initial	1		1					2 (28,6%)

Tableau 15. Prise de poids comparée au poids initial

Pour six des neuf patients inclus dans cette étude, un détail des valeurs de l'IMC a été retrouvé. Parmi eux 66.7% présentent un surpoids ou une obésité (50% sont considérés en surpoids et 16.7% obèses).

IMC après 7 mois à 3 ans (Kg/m ²)	Antipsychotiques atypiques		Neuroleptiques				Total
	1	3	5	7	8	9	
Patient							
20-24,9					1	1	2 (33.3%)
25-29,9	1	1		1			3 (50%)
>30			1				1 (16.7%)

Tableau 16. Détail de l'IMC

➤ Paramètres métaboliques

Une anomalie des paramètres lipidiques (Cholestérol, TG, HDL, LDL) a été retrouvée dans 22.2% des cas, alors que les taux étaient normaux pour 33.3% des patients, aucune information n'a pu être retrouvée pour le reste des patients.

Groupes	Loxapine + Fluphénazine	Flupenthixol	Normes
Patient	5	7	
Glycémie (g/L)	0,92	0,83	0,65-1,15
LDL (g/L)	1,59	1,74	< 1,50
HDL (g/L)	0,37	0,45	> 0,40
Cholestérol (g/L)	2,24	2,54	1,35-2,00
TG (g/L)	1,38	1,73	0,25-1,50
Δ prise de poids (Kg)	↑ 27	↑ 11,6	
IMC	> 30	> 25	

Tableau 17. Paramètres métaboliques sous neuroleptiques

II. 4. Discussion

La relation entre le développement d'une schizophrénie et des facteurs sociodémographiques défavorables est connue. Le patient schizophrène est le plus souvent célibataire, socialement isolé, sans emploi et avec un faible niveau socioéconomique^{96, 97}.

Ceci a été retrouvé dans une évaluation, comparant la qualité de vie des patients schizophrènes traités par neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques, réalisée en 2006 sur 100 patients par Divanon *et al.* Ils ont pu observer que les patients étaient le plus souvent des hommes célibataires vivant dans leur famille. Plus de 30% avaient passé le bac et 70% étaient salariés. Il n'y a pas eu de différence significative observée entre les deux groupes de patients pour ces critères⁹⁸.

Dans notre étude, des observations similaires ont pu être faites, en effet la majorité des patients sont des hommes. Tous les patients sont célibataires, plus de la moitié vivent chez leurs parents et 44% ont passé le bac. Les résultats sont assez similaires entre les patients sous neuroleptiques ou sous antipsychotiques atypiques pour ces critères. Cependant tous les patients sont sans emploi, ce qui diffère de l'étude réalisée par Divanon *et al.* mais correspond aux informations retrouvées dans la littérature^{96, 97, 98}.

Les résultats obtenus dans notre étude concernant ces critères sont donc représentatifs des données retrouvées dans la littérature.

La prise d'alcool et la consommation de tabac ou autres substances comme le cannabis, fréquemment retrouvées chez le patient schizophrène, vont favoriser la prise de poids⁹⁶.

Ainsi nous avons pu observer qu'un peu plus de la moitié des patients inclus dans l'étude consomment de l'alcool de façon excessive, hommes et femmes confondus.

Le tabac est un facteur de risque cardiovasculaire et un facteur de risque exogène du syndrome métabolique, il favorise l'accumulation de graisse au niveau abdominal et l'apparition d'une insulino-résistance responsables en partie du syndrome métabolique^{18, 30}.

Le tabagisme est retrouvé chez 66.7% des patients suivis, de façon beaucoup plus importante pour ceux traités par neuroleptiques. En ce qui concerne les patients sous antipsychotiques atypiques, très peu d'informations ont été retrouvées dans les dossiers médicaux sur la consommation ou non de tabac.

Le cannabis est la drogue la plus consommée au monde, avec une augmentation importante en Europe ces dernières années. C'est un facteur de risque indépendant dans l'apparition de troubles psychotiques, notamment quand la consommation est soutenue et débutée à l'adolescence (avant 15 ans). Le risque de développer des troubles psychotiques est multiplié par deux lors d'une prise de cannabis. Le cannabis est responsable de troubles psychotiques mais il

ne peut cependant pas induire à lui seul une schizophrénie. Il est consommé dans un but de bien-être, de détente et d'euphorie. Chez le patient schizophrène, il va être à l'origine d'une désinhibition favorisant l'intégration sociale de ces personnes souvent isolées et repliées sur elles-mêmes. De plus, le patient schizophrène va avoir l'impression que les effets « négatifs » de sa maladie (manque de plaisir, difficulté affective et relationnelle) vont être améliorés par l'effet sédatif et antidépresseur du cannabis. En réalité, celui-ci va augmenter le risque de rechutes et d'hospitalisations et augmenter la survenue d'idées délirantes et d'hallucinations auditives^{97, 99, 100}.

Au sein de l'étude réalisée, 66.7% des patients consomment du cannabis, autant sous neuroleptiques que sous antipsychotiques atypiques. Les patients consommateurs expliquent avoir débuté la prise du cannabis pendant l'adolescence dans un contexte festif, suivi d'une consommation de plus en plus régulière et soutenue avec l'apparition d'une dépendance, d'un repli sur soi, d'isolement et de décrochage scolaire.

La sédentarité et le manque d'activité physique sont aussi des facteurs favorisant la prise de poids³¹.

Seulement 22.2% des patients inclus dans l'étude disent pratiquer une activité physique. Certains patients participent à des randonnées ou suivent un programme de « sport adapté » afin d'aider à la perte de poids au sein de l'hôpital. Le programme de « sport adapté » se déroule sur plusieurs séances comprenant entre autres du VTT, du canoé, de l'athlétisme et de la boxe, ce qui permet une amélioration au niveau physique du patient mais aussi une intégration sociale. L'équithérapie est aussi proposée au CH Laborit pour ces patients, elle permet d'associer une activité physique et un contact avec l'animal.

Les patients traités par antipsychotiques atypiques dans cette étude ont une ancienneté de diagnostic beaucoup plus élevée que ceux sous neuroleptiques, cela est en partie dû au fait que seulement deux valeurs de l'ancienneté de diagnostic ont été retrouvées dans les dossiers sur les quatre patients du groupe 1. La durée de traitement pour la molécule étudiée est sensiblement la même pour les deux groupes.

L'association de troubles dépressifs à la schizophrénie est connue, le risque de survenue d'un syndrome dépressif dans la vie d'un patient schizophrène est de 65%. Cela est dû en partie à la prise de conscience de la maladie, de son évolution, de l'image renvoyée et de l'isolement social¹⁰¹.

Dans notre étude, il est retrouvé un syndrome dépressif dans 22.2% des cas, aussi bien pour les neuroleptiques que pour les antipsychotiques atypiques. Les patients se plaignent beaucoup d'anxiété. Un cas d'épilepsie et un cas de trouble bipolaire sont aussi retrouvés.

Les neuroleptiques ont pour effet secondaire d'induire un syndrome extrapyramidal, c'est pourquoi une association de Lepticur® (antiparkinsonien) au neuroleptique est retrouvée chez tous les patients du groupe 2.

L'anxiété est un symptôme fréquent dans la schizophrénie, elle va être en partie responsable de l'isolement social, du risque de suicide et d'une mauvaise qualité de vie en général. Une prise en charge est donc conseillée. Celle-ci peut se faire grâce à l'utilisation de benzodiazépines qui vont permettre de diminuer l'anxiété, améliorer le sommeil et diminuer la posologie des antipsychotiques associés. Cependant un risque d'abus et de dépendance est bien connu pour les benzodiazépines or le patient schizophrène a déjà une forte tendance à développer des addictions, de plus l'effet sédatif peut contribuer à la prise du poids du patient¹⁰².

Dans notre étude 55.5% des patients sont traités par benzodiazépines et 22.2% par un traitement hypnotique. Ces deux classes médicamenteuses, par leur effet sédatif peuvent être en partie responsables du manque d'activité associé à une prise de poids.

De plus parmi le groupe 2, deux patients sont traités par Cyamémazine. La Cyamémazine est une molécule à activité anti dopaminergique moyenne, elle est considérée comme antipsychotique de faible activité, induisant moins d'effets extrapyramidaux. Cependant elle possède des propriétés anti histaminergiques qui induisent une action anxiolytique puissante recherchée en clinique. Très peu d'informations ont été retrouvées dans les dossiers de ces patients mais il semblerait que la Cyamémazine soit surtout utilisée dans un but anxiolytique, en association à un autre neuroleptique.

Dans 33.3% des cas étudiés dans notre étude, des antécédents familiaux de dépression ou de suicide ont été retrouvés. Comme vu précédemment, l'existence d'un lien entre dépression et schizophrénie est connue. Quant au suicide, sa relation avec la schizophrénie est également connue, en effet le risque de suicide est douze fois plus élevé dans une population schizophrène par rapport à la population générale¹⁰³. Cependant le manque d'informations dans les dossiers et le manque d'explications des patients sur leurs antécédents familiaux ne permettent pas de savoir si les membres de la famille concernés souffraient d'une schizophrénie ou non.

La culinothérapie est un programme de soin, sous forme d'ateliers culinaires, utilisé dans la prise de poids en psychiatrie, elle a été mise en place au CH Laborit depuis plus de 20 ans⁹³. Un tiers des patients inclus dans l'étude participent ou ont participé au programme de culinothérapie. Le patient 5, traité par Loxapine et Fluphénazine, a adhéré à ce programme en 2008, en plus d'un régime hypocalorique et de sorties en randonnée, une perte de poids d'une quinzaine de kilos avait alors été observée pendant cette période.

La prise de poids est un effet secondaire connu du traitement antipsychotique, elle est retrouvée aussi bien sous neuroleptiques que sous antipsychotiques atypiques. Une étude réalisée par De Hert *et al.* sur 148 patients a montré une prise de poids beaucoup plus importante sous antipsychotiques atypiques (11.5 kg) par rapport aux neuroleptiques (5.2 kg) après trois ans de traitement⁶⁸.

Dans notre étude, nous avons retrouvé des résultats différents, la prise de poids sous antipsychotiques atypiques (9.75 kg en moyenne) est inférieure à celle sous neuroleptiques (12.78 kg en moyenne) en sept mois à trois ans. Cependant il est à noter un manque de précision sur la prise de poids induite sous antipsychotiques atypiques chez deux patients. En effet une prise de poids « importante » a été rapportée sans plus de précision, cela ne permettant pas de les intégrer dans le calcul de la prise de poids moyenne.

Plusieurs auteurs ont pu observer, au travers de différentes études, une prise de poids importante sous Olanzapine et Clozapine, et moins marquée sous les autres antipsychotiques atypiques comme la Risperidone^{59, 76, 78}. La prise de poids sous Olanzapine est de l'ordre de 10 kg en un an⁷⁷.

Nous avons pu retrouver des valeurs similaires en ce qui concerne la prise de poids sous Olanzapine avec 13.5 kg pris en un an pour un des patients, et pour le deuxième patient une prise de poids « importante » sans précision supplémentaire. La prise de poids sous Clozapine est plus faible, 6 kg en deux ans, cependant il est difficile d'analyser ces données à cause du très faible nombre de patient par molécule. La prise de poids sous Risperidone paraît élevée, 30 kg en un an, en comparaison avec les données de la littérature qui sont de l'ordre de 6 kg en un an⁷⁷.

Les valeurs de prise de poids chez les patients traités par neuroleptiques sont importantes, en moyenne de 12.8 kg en sept mois à trois ans, cependant ces résultats sont difficiles à interpréter puisque ces patients ont tous été traités par antipsychotiques atypiques (Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole) avant leur traitement neuroleptique. Il est donc difficile de savoir si la prise de poids est uniquement due à leur traitement neuroleptique ou si elle a été influencée par la prise antérieure d'antipsychotiques atypiques, vu le manque de précision dans les dossiers.

De plus le manque d'observance et les nombreux arrêts du traitement rendent délicate l'analyse de ces prises de poids.

Balbao *et al.* dans une étude incluant 30 patients sous Olanzapine pendant un an ont pu comparer la prise de poids, chez 70% des patients elle était supérieure à 7% de leur poids initial⁷⁶.

Dans notre étude, nous avons pu observer que tous les patients ont eu une prise de poids supérieure à 7% de leur poids initial, deux des patients ayant même

obtenu une augmentation supérieure à 20%.

Deux patients n'ont pas pu être inclus dans l'étude suite à une prise de poids induite par un traitement antipsychotique différent de celui pris en 2013. Des précisions concernant leur prise de poids ont cependant été retrouvées dans les dossiers.

Le premier patient est un homme de 24 ans, sans emploi, traité par Risperidone et Olanzapine puis par Aripiprazole et Flupenthixol jusqu'en 2012, il avait alors arrêté le traitement se plaignant d'une « prise de poids sans fin ».

Le second patient est une femme de 29 ans, célibataire vivant seule, traitée par Olanzapine pour un syndrome psychotique en 2010, avec épisodes dépressifs motivant la prescription de Seroplex®, Athymil® et Lexomil®. Une prise de poids importante de 10 kg en quatre semaines a été observée en 2010, d'où une décision d'arrêter l'Olanzapine et de passer sous Aripiprazole.

Une augmentation de l'IMC est logiquement observée suite à la prise de poids, nous retrouvons une augmentation de 4.72 kg/m^2 sous Olanzapine en un an, ce qui est semblable aux données obtenues par Balbao *et al*⁷⁶.

Une valeur d'IMC faible et un jeune âge sont des facteurs prédisposant à une prise de poids importante^{74, 75}. Cela est retrouvé pour cinq des six patients, entre 20 et 30 ans, dont les valeurs d'IMC ont pu être calculées. L'IMC initial était alors normal (entre 20 et 25 kg/m^2), après sept mois à trois ans de traitement, trois de ces patients sont considérés en surpoids et un comme obèse.

Enfin les paramètres lipidiques tels que le cholestérol, les TG, HDL et LDL peuvent être altérés par un traitement antipsychotique, cela a été observé pour deux patients de l'étude, trois autres présentent des taux normaux et les données sont manquantes pour le reste des patients. Le fait de ne pas retrouver ces valeurs dans les dossiers informatiques des patients reflète un réel manque de méfiance dans le suivi du syndrome métabolique chez des patients qui ont un risque cardiovasculaire majeur.

Cette étude a permis d'analyser les caractéristiques sociodémographiques et la prise de poids dans un groupe de patients traités par antipsychotiques en 2013. Cependant elle présente certaines limites. Le faible nombre de patients et le manque de données recueillies dans les dossiers médicaux rendent l'analyse délicate. En effet peu de données ont été retrouvées concernant le poids des patients, souvent une seule voir aucune valeur de poids n'était inscrite, la taille était parfois manquante et lorsque des valeurs de poids étaient retrouvées, certaines manquaient de précision sur la date. Seulement un ou deux patients par molécule ont pu être inclus, cela ne permet pas une comparaison ou une généralisation. De plus beaucoup de patients ont été traités avant 2013 par

d'autres antipsychotiques, et présentent des traitements associés (anxiolytiques, thymorégulateurs...) ce qui peut avoir une influence sur la prise de poids. Enfin les nombreux arrêts de traitement et de suivi rendent l'analyse de la prise de poids difficile, il est souvent compliqué de savoir si cette augmentation a eu lieu avant, après ou pendant l'arrêt.

II. 5. Conclusion

Cette étude observationnelle nous a permis de comparer la prise de poids induite par les antipsychotiques atypiques par rapport aux neuroleptiques et aux données de la littérature, et d'analyser les caractéristiques sociodémographiques de ces patients schizophrènes.

Nous avons été mis en difficulté par le manque d'informations dans les dossiers médicaux informatisés, il est surprenant de ne pas retrouver des valeurs de poids ou de biologiques (glycémie, cholestérol, HDL, LDL, TG), qui sont pourtant facilement mesurables, chez ces patients à risque cardio-vasculaire majeur.

Le syndrome métabolique est un problème de santé publique important qui nécessiterait une plus grande vigilance et un suivi renforcé de la part des équipes médicales.

III. Éducation thérapeutique, rôle du pharmacien à l'officine et conseils hygiéno diététiques

III. 1. Éducation thérapeutique du patient

Les programmes d'éducation thérapeutique ont pour objectif d'améliorer la connaissance et la compréhension des patients sur leur maladie et leur traitement.

Ceci permet d'optimiser l'adhérence thérapeutique, de prévenir les rechutes et de favoriser l'insertion sociale, en plaçant le patient en tant qu'acteur dans la prise en charge de sa maladie.

Ces programmes se déroulent sous forme d'ateliers, individuels ou collectifs, animés par des soignants (psychiatres, infirmiers...), dans un contexte ludique, interactif et dynamique.

Les ateliers sont dirigés sur la notion de schizophrénie, les différents traitements, la gestion des effets indésirables, la prise en charge diététique...

Ces programmes sont particulièrement intéressants dans la prise en charge des effets indésirables et la prise de poids.

Quelques exemples de programmes psycho-éducatifs :

- PACT «psychose-aider-comprendre-traiter»
- Le programme «insight»
- «L'éducation thérapeutique pour les patients souffrant de schizophrénie» à l'hôpital Ste Marguerite de Marseille (2011-2014)
- «Schiz'ose dire»
- Le programme «Equilibre» mis en place par l'institut Lilly^{104, 105, 106, 107, 108, 109}.

III. 1. 1. Programme PACT®

Le programme PACT® : « Psychose Aider Comprendre Traiter » est un programme d'information sur la maladie et ses traitements, destiné aux patients atteints de schizophrénie.

Il permet de favoriser l'acquisition des connaissances sur la maladie et ses traitements et d'améliorer l'alliance thérapeutique avec l'équipe soignante.

C'est un programme audiovisuel comportant trois cassettes vidéo d'environ 20 minutes chacune.

- Dire la maladie : cette vidéo représente des scènes fictives de la vie familiale et des témoignages pour permettre d'identifier les symptômes de la maladie.
- Vivre avec son traitement : cette vidéo montre l'évolution des neuroleptiques, les effets indésirables possibles et leurs rôles dans l'arrêt du traitement, et elle permet de faire la différence entre symptôme de la maladie et effet secondaire.
- Vivre avec la maladie : cette vidéo parle de la gestion de la vie quotidienne, de la possibilité d'autonomie des patients à leur domicile et du rôle de l'entourage dans la prise en charge de la maladie.

Les séances se déroulent en groupe de patients, de famille, des deux réunis, ou en individuel. Ce sont des séances hebdomadaires durant une à deux heures.

Les effets obtenus par le programme PACT® sont de :

- favoriser l'alliance thérapeutique entre le patient, la famille et l'équipe soignante
- stimuler les capacités d'insight du patient
- améliorer les connaissances sur la maladie et les traitements
- obtenir une bonne tolérance sur le plan émotionnel¹⁰⁴.

III. 1. 2. Programme insight

L'insight est un phénomène complexe en psychiatrie qui regroupe : la conscience d'être malade, la conscience des différents symptômes, la conscience de nécessiter un traitement et la conscience des conséquences psycho-sociales notamment.

Ce programme a aussi pour but d'améliorer la connaissance et la compréhension de la maladie et du traitement par le patient, afin de mieux faire face aux difficultés de la maladie.

Soixante-treize patients volontaires schizophrènes, dans la phase initiale de la maladie, en période de stabilité de leur symptomatologie, ont participé à ce programme.

Chaque séance se déroule par groupe de quatre à huit patients, animée par un binôme d'infirmiers, au rythme d'une séance par semaine.

Ce programme comporte six séances de groupes portant sur :

- la conscience du trouble mental
- la conscience des symptômes positifs
- la conscience des symptômes négatifs
- la conscience de la désorganisation
- la conscience des conséquences psychosociales de la maladie
- la conscience des effets du traitement

Un entretien individuel est réalisé par un médecin avant et après chaque séance.

Une séance se présente sous la forme d'un atelier d'environ une heure, autour d'un support spécifique : vidéo, jeu de l'oie, jeu de rôle, film d'animation... afin d'obtenir une approche ludique et interactive du programme.

Le patient se retrouve dans un rôle central, actif et dynamique afin de favoriser l'alliance thérapeutique.

Dans la phase pilote de ce programme, 13 centres ont répondu à une enquête de satisfaction, représentant 73 patients avec une moyenne de 5,6 patients par groupe.

La satisfaction globale de ce programme s'est avérée élevée avec des notes de :

- 7,49/10 pour les animateurs
- 8,08/10 pour les psychiatres
- 8,09/10 pour les patients¹⁰⁵.

III. 1. 3. L'éducation thérapeutique pour les patients souffrants de schizophrénie réalisée à l'hôpital Sainte Marguerite (Marseille)

Ce programme a été réalisé sur quatre ans, entre 2011 et 2014, en ambulatoire, l'objectif principal a été d'améliorer les dimensions médico-psycho-sociales altérées par l'émergence du trouble schizophrénique.

Ce programme se présente sous forme d'ateliers individuels ou collectifs portant sur :

- l'information sur la schizophrénie
- l'information sur les traitements
- la gestion des symptômes et effets secondaires
- la prise en charge diététique
- l'activité physique
- l'observance aux soins
- la prévention des rechutes et la gestion des symptômes
- la gestion du temps, de l'argent, de la présentation, du stress, des capacités de communication et des loisirs
- l'information et le soutien des familles¹⁰⁶.

III. 1. 4. Schiz'ose dire

Il s'agit d'un ensemble de brochures autour de la schizophrénie édité par le laboratoire Lilly:

- C'est étrange autour de moi
- Je prends un neuroleptique
- Je me soigne près de chez moi
- La schizophrénie ça se soigne
- Je gère mon quotidien
- La violence parlons-en
- Mon fils / ma fille est en crise
- Je vais mieux

Exemple du fascicule : «Je prends un neuroleptique»

C'est un livret de 52 pages, rédigé par un infirmier et un psychiatre, qui va aider et accompagner le patient tout au long de son traitement.

Ce guide est centré sur la prise d'un neuroleptique : le rôle du neuroleptique, ses effets thérapeutiques, ses effets secondaires et les précautions à prendre.

Il est constitué de trois parties :

Repérer : cette partie explique pourquoi le médecin a prescrit un neuroleptique, quels sont les autres médicaments associés, comment prendre ce traitement et comment repérer les effets thérapeutiques et les effets secondaires.

Comprendre : cette partie permet de comprendre ce qu'est un neuroleptique, comment il agit et quelles sont les conséquences sur la vie quotidienne.

Agir : cette dernière partie permet de savoir comment réagir face à diverses situations : sensation de bien-être, de gêne ou de «moins bien». Cela permet de donner des conseils au patient et de l'aider dans les situations de la vie de tous les jours.

Cette brochure se présente donc sous forme d'explications mais aussi de témoignages, le tout entrecoupé d'espaces libres pour que le patient puisse y noter ce qu'il pense, ressent ou ne comprend pas très bien.

Cette brochure est donc un très bon moyen d'aider le patient, reprenant les questions que celui-ci peut se poser ainsi que les situations de la vie quotidienne¹⁰⁷.

III. 1. 5. Programme Équilibre (institut Lilly)

Le programme Équilibre aide à prévenir et gérer les variations pondérales chez les patients souffrant de maladies psychiatriques et recevant des psychotropes.

Ce programme, élaboré par un expert psychiatre et une équipe de nutritionnistes et diététiciens, accompagne les patients tout au long du traitement, en leur expliquant les bases de la nutrition et du bien-être, pour mieux contrôler la prise de poids et adopter les bons comportements alimentaires.

Ce programme est mis en place notamment au sein de centre Hospitalier Charles Perrrens de Bordeaux, où il prévoit de prendre en charge 120 patients atteints de pathologies psychiques chroniques entre 2012 et 2015.

Il se déroule sous la forme d'ateliers ludiques et pédagogiques, à raison d'un atelier d'environ 1h30 par semaine, par groupe de six à huit patients.

- Atelier 1 : «Les représentations des patients» portant sur la notion d'alimentation équilibrée
- Atelier 2 : «Les groupes d'aliments» pour mieux identifier les groupes d'aliments et leur intérêt nutritionnel
- Atelier 3 : «Habitudes de consommation» pour identifier les habitudes alimentaires et gérer la prise d'aliments gras ou sucrés
- Atelier 4 : «Les repas» pour identifier les prises de repas et construire des repas équilibrés
- Atelier 5 : «Le budget alimentaire» pour apprendre à concilier repas équilibré et budget
- Atelier 6 : «Cuisiner léger» pour apprendre les techniques de préparation pour manger «moins gras, moins salé, moins sucré»
- Atelier 7 : «Objectifs individuels» pour définir un objectif à évaluer dans un délai de 3 mois
- Atelier 8 : «Évaluation des objectifs» pour évaluer les résultats et rédiger en groupe les recommandations retenues lors du programme

Des fiches sur «Les règles d'or de la prise de poids» sont remises au psychiatre et peuvent être remises aux patients afin de les informer de la possible augmentation de l'appétit.

Les relevés de poids et le calcul de l'IMC vont permettre aux équipes animatrices d'évaluer le programme à court et moyen terme^{108, 109}.

III. 2. Rôle du pharmacien à l'officine

Le patient psychiatrique est un patient assez mal connu à l'officine, de par son mode de vie changeant, la possible multiplicité de maladies psychiatriques et la communication parfois difficile.

Le soin pharmaceutique en psychiatrie repose sur :

- L'information et le conseil au patient sur ses médicaments
- La réalisation d'un historique de ses traitements médicamenteux
- L'assurance d'une bonne observance
- Le suivi de l'évolution clinique et de la survenue d'effets indésirables

Ce soin ne peut se faire de façon optimale que si certaines conditions sont respectées. Il est nécessaire d'avoir une bonne connaissance de la pathologie et de son traitement, et de disposer de moyens techniques permettant le suivi de l'observance.

De plus une coopération optimale avec le médecin généraliste et le service de psychiatrie est essentielle pour pouvoir conseiller et suivre au mieux le patient psychiatrique¹¹⁰.

III. 3. Surveillance de la tension artérielle et de la prise de poids et sevrage tabagique

En plus de son rôle de conseil et d'information sur les médicaments, le pharmacien d'officine va pouvoir aider le patient dans la surveillance de la prise de poids et de la tension artérielle, et pour l'arrêt du tabac.

➤ Surveillance de la tension artérielle

Dans le cadre du syndrome métabolique et du risque associé d'hypertension artérielle, il est important que le patient soit capable de prendre la mesure de sa tension artérielle.

La Société française d'Hypertension Artérielle a rédigé en 2011 une recommandation portant entre autres sur la mesure ambulatoire de la tension artérielle.

Les principales notions à retenir sont :

- Privilégier la mesure électronique de la tension artérielle, en utilisant des appareils de bras validés, avec brassards adaptés (préférables aux appareils de poignet)
- Observer un temps de repos de plusieurs minutes avant toute mesure de la tension artérielle
- Les mesures doivent être réalisées en position assise, avec trois mesures le matin avant la prise de médicaments, trois mesures le soir, trois jours de suite (règles des trois), les mesures sont espacées de quelques minutes
- Les valeurs normales en auto mesure sont : PAS < 135 mmHG et PAD < 85 mmHG
- Effectuer la prise de mesure en dehors du cabinet médical afin d'éviter «l'effet blouse blanche»¹¹¹.

La société Cespharm a réalisé une fiche explicative destinée à l'éducation des patients à l'auto mesure tensionnelle. Fiche qui explique comment et quand prendre les mesures, et qui fournit une fiche de relevé d'auto mesure tensionnelle¹¹².

Cf annexe 1

➤ Surveillance du poids

La surveillance du poids se fait grâce à la mesure des mensurations : tour de taille, mesure régulière du poids, celui-ci étant rapporté au poids normal, et calcul de l'indice de masse corporelle (IMC).

Les variations de poids chez le patient psychiatrique ne sont pas toujours dues aux traitements médicamenteux, il est donc indispensable de pouvoir comparer le poids prétraitement, le poids idéal et le poids au cours du traitement⁶⁰.

→ Calcul de l'IMC

L'IMC permet d'estimer la quantité de masse grasse de l'organisme et de définir la corpulence.

L'IMC est défini comme le rapport du poids (en Kg) sur le carré de la taille (en mètre).

$$\text{IMC} = \text{Poids} / \text{Taille}^2$$

Cette formule n'est valable que chez l'adulte de 18 à 65 ans¹¹³.

La mesure de l'IMC permet d'établir l'état nutritionnel de la personne :

Classification	IMC en kg/m ²
Dénutrition	<18,5
Valeurs de référence	18,5 – 24,9
Surpoids	25,0 – 29,9
Obésité	≥ 30,0
Grade I	30 - 34,9
Grade II	35 - 39,9
Grade III	>40

Tableau 18. Etat nutritionnel en fonction de l'IMC

Adapté d'après INPES¹¹⁴.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a développé en 2011 deux fiches de prise en charge du surpoids et de l'obésité.

Cf annexes 2-3

→ Auto mesure du tour de taille

La mesure du tour de taille permet de compléter le calcul de l'IMC. Un tour de taille élevé va être le reflet d'une forte masse grasse à l'intérieur de l'abdomen, prédisposant au diabète, à l'hypertension artérielle et à une augmentation des lipides dans le sang.

La mesure du tour de taille se fait grâce à un simple mètre de couturière placé à l'horizontale, en mesurant le plus petit périmètre entre le nombril et les dernières côtes.

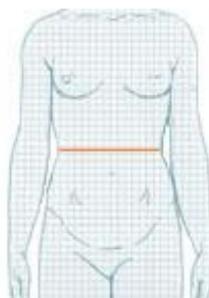


Figure 9. Auto mesure du tour de taille

D'après Réseau de soins Romdes¹¹⁵.

Les valeurs seuils de la mesure du tour de taille sont de :

- 102 cm chez l'homme
- 88 cm chez la femme¹¹⁵.

➤ Sevrage tabagique

Le tabagisme fait partie des facteurs de risques du syndrome métabolique. Un arrêt du tabac permet de diminuer le risque cardio-vasculaire dès les premiers mois suivant l'arrêt.

Le pharmacien va pouvoir conseiller le patient souhaitant arrêter de fumer, tout en sachant que la motivation est le point essentiel pour arrêter.

Suivant le niveau de dépendance du patient, le sevrage sera envisagé avec ou sans traitement substitutif. En pratique, la dépendance physique peut être évaluée par le test simplifié de Fagerström en deux questions :

→ Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?

- Dans les 5 premières minutes 3 points
- Entre 6 et 30 minutes 2 points
- Entre 31 et 60 minutes 1 point
- Après 60 minutes 0 point

→ Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?

- 10 ou moins 0 point
- 11 à 20 1 point
- 21 à 30 2 points
- 31 ou plus 3 points

→ Interprétation

- < 2 = non dépendant
- 2 - 4 = dépendant
- > 4 = très dépendant

Le traitement de substitution nicotinique se présente sous différentes formes : patch, pastille à sucer, comprimé sublingual, gomme à mâcher, spray...

La substitution nicotinique doit, dans un premier temps, apporter la même quantité de nicotine que celle apportée par la cigarette. Puis la diminution du dosage se fait progressivement.

- Dépendance faible → pas de traitement substitutif
- Dépendance moyenne → nicotine 14 mg sur 4 semaines puis 7 mg sur 4 semaines
- Dépendance forte → nicotine 21 mg sur 4 semaines puis 14 mg sur 4 semaines puis 7 mg sur 4 semaines

Durant le temps du traitement substitutif, le patient doit faire attention aux signes de sur ou sous-dosage pouvant compromettre la réussite du sevrage. Le surdosage se manifeste sous forme de malaises, céphalées, palpitations, nausées, diarrhées ou insomnies.

Tandis qu'un sous-dosage se traduit par un besoin impérieux de fumer, de l'irritabilité et de la nervosité.

En cas d'échec, une utilisation possible de Bupropion ou Varénicline pourra être envisagée en collaboration avec le médecin¹¹⁶.

III. 4. Habitudes alimentaires et hygiène de vie du patient schizophrène

En plus des conseils apportés sur les médicaments et l'auto-surveillance, le pharmacien d'officine va prendre en compte les habitudes hygiéno-diététiques du patient, et va pouvoir le conseiller sur les bonnes habitudes à prendre.

La prise de poids et le syndrome métabolique développés par le patient schizophrène sont en partie dus aux traitements médicamenteux, comme vu précédemment, mais l'hygiène de vie et les habitudes alimentaires du malade entrent aussi en jeu.

En effet, certains facteurs et habitudes de vie du patient schizophrène vont favoriser la prise de poids et les anomalies métaboliques :

- une altération de la vision du repas et de sa préparation
- une mauvaise habitude alimentaire
- un niveau socioéconomique faible
- le stress
- le tabac, l'alcool
- une faible activité physique

➤ Vision du repas

Le repas est un moment essentiel dans la journée, il permet d'échanger, de rythmer la journée et de donner un repère dans le temps.

Le repas est souvent vu comme un besoin purement physiologique chez le patient schizophrène, pris rapidement sans plaisir ni convivialité.

Lors d'une phase de décompensation, le patient présente très peu d'intérêt pour l'alimentation, à cause d'idée délirante d'empoisonnement et d'angoisse massive qui vont entraîner un refus d'alimentation.

En revanche lors d'une amélioration clinique, le patient retrouvera un nouvel intérêt à manger¹¹⁷.

➤ Difficultés du repas

Le fait de s'alimenter est un acte complexe pour le patient schizophrène, il faut choisir le menu, faire les courses en fonction d'un budget, conserver les aliments, préparer le repas.. Toutes ces étapes représentent des obstacles parfois infranchissables pour le malade.

Le simple fait de faire des courses par exemple demande une certaine organisation. Le patient schizophrène ne programme pas son menu, il a du mal à trouver les aliments dans les rayons et oublie les aliments à acheter, il ne fait pas attention au mode de conservation ou aux dates de péremption.. Toutes ces difficultés vont inciter le patient à aller vers une restauration rapide ou des achats alimentaires compulsifs souvent synonyme de «mal-bouffe».

Il en est de même pour le rythme des repas. Le principe de base de la diététique repose sur la prise de trois repas par jour plus ou moins une ou deux collations. Le patient schizophrène ne mange que quand il a faim, ou bien il grignote tout au long de la journée sans avoir faim, ou encore il mange à n'importe quel moment de la journée. Il est souvent retrouvé une prise alimentaire nocturne, un grignotage salé ou sucré et des repas sautés ou décalés, tout cela favorise la prise de poids¹¹⁷.

➤ Mauvaises habitudes alimentaires

Le choix alimentaire du patient schizophrène va elle aussi favoriser la prise de poids et les anomalies métaboliques :

- alimentation riche en acides gras saturés et pauvre en acides gras insaturés
- forte consommation de sucre à index glycémique élevé
- faible consommation de fruits et légumes
- forte consommation de sel
- prise de sucreries et confiseries, grignotage calorique⁹⁶.

➤ Statut socio-économique

Le patient schizophrène est le plus souvent sans emploi, socialement isolé, et vit de prestations sociales faibles.

Le manque d'activité professionnelle et la précarité financière sont des obstacles à une alimentation saine et diversifiée. En effet les fast-foods et les préparations industrielles prêtes à la consommation vont sembler moins chers et plus facilement accessibles au patient.

➤ Le stress

Le patient schizophrène présente une forte sensibilité au stress. Or celui-ci augmente la prise alimentaire, notamment pour les aliments gras et sucrés.

➤ Autres habitudes hygiéno-diététiques

Une forte consommation de tabac, un manque d'activité physique et une sédentarité ainsi que la prise d'alcool, de caféine ou autres substances toxiques sont autant de facteurs qui vont eux aussi favoriser la prise de poids^{96, 117}.

III. 5. Conseils hygiéno-diététiques et nutritionnels

❖ Prévention primaire

Il est indispensable de mettre en place des mesures hygiéno-diététiques pour ces patients dès le début du traitement, même en absence de surpoids ou anomalies métaboliques.

Il faut évaluer :

- la capacité à faire des courses alimentaires et de la cuisine
- le rythme de la prise alimentaire
- les principaux aliments consommés
- le déséquilibre alimentaire

Cette évaluation permet un échange entre le patient et le soignant. Celui-ci pourra alors donner des conseils simples, spécifiques et adaptés à chaque patient¹¹⁷.

❖ Bon comportement alimentaire

Pour perdre du poids, il est nécessaire de réduire la quantité d'énergie absorbée et d'augmenter les dépenses énergétiques. L'objectif étant de perdre 5 à 10% du poids initial.

→ Comment faire ses achats

Tout d'abord, la réalisation des courses alimentaires est une difficulté majeure pour le patient schizophrène. Il est conseillé entre autres de :

- Prévoir les menus à l'avance et les noter
- Faire une liste de courses précise
- Faire ses achats sans avoir faim, donc pas à la dernière minute
- Éviter d'acheter des aliments industriels déjà préparés souvent gras et sucrés¹¹⁸.

→ Quand manger

Le patient schizophrène peut être assez désorganisé, notamment au niveau de la prise des repas. Quelques conseils simples à appliquer :

- Prendre le repas si possible à heure régulière
- Prendre 3 repas par jour +/- des collations
- Privilégier les fruits (pommes, bananes..) pour les collations, en évitant les aliments à forte densité calorique
- Ne pas sauter de repas
- Éviter les grignotages et prises de nourriture nocturnes^{118, 119}.

→ Comment manger

Il est important de prendre son repas à table, si possible dans la convivialité avec d'autres personnes afin de limiter le repli sur soi.

Il faut manger suffisamment et lentement, en prenant bien le temps de mastiquer les aliments, et essayer de prêter attention aux sensations ressenties : saveur des aliments (salée, sucrée, amère..), faim ou satiété^{118, 119}.

→ Choix des aliments

L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a publié certaines recommandations sous forme d'apports nutritionnels conseillés.

Globalement, l'apport conseillé est en moyenne de 2400 à 2600 calories par jour pour un homme adulte et de 1800 à 2200 calories par jour pour une femme, en fonction de son poids, sa taille et son niveau d'activité physique.

Les apports glucidiques doivent couvrir environ 55% des apports nutritionnels quotidiens, les apports lipidiques 30 à 35%, et les apports protéiques 10 à 15% des apports nutritionnels quotidiens^{119, 120}.

Quelques conseils pratiques :

- Limiter la consommation des aliments à forte teneur calorique : beurre, sauce, charcuterie, pâtisseries, sucreries, gâteaux apéritifs...
- Cuisiner avec peu de matière grasse
- Choisir des viandes maigres comme le veau ou la volaille
- Manger du poisson au moins deux fois par semaine
- Éviter la crème fraîche et les fromages, préférer plutôt les laitages type yaourt ou fromage blanc
- Éviter les boissons sucrées ou alcoolisées
- Manger des fruits et légumes au moins cinq fois par jour (crus, cuits, surgelés ou en conserve)
- Limiter la consommation de sel en cas d'hypertension artérielle
- Boire de l'eau à volonté, au moins 1,5 L/jour^{118, 119, 120}.

Cf annexe 4



Figure 30. Conseils nutritionnels

Schéma adapté d'après La diététique, un point de divergence des deux médecines¹²¹.

❖ Activité physique

Pour obtenir une bonne hygiène de vie, il est important d'augmenter son temps quotidien d'activité physique.

Cela commence par des notions simples, telles que :

- Réduire le temps d'inactivité, assis ou devant la télévision
- Préférer les escaliers plutôt que l'ascenseur
- Choisir la marche ou le vélo plutôt que la voiture sur les courtes distances
- Marcher, bouger, faire du jardinage

Le fait de pratiquer une activité physique va permettre de solliciter les muscles, mobiliser les graisses et augmenter les dépenses énergétiques.

Il est conseillé de faire au moins trois séances d'exercices physiques de 30 à 45 minutes par semaine^{120, 122}.

Exemples d'activités physiques recommandées :

Intensité	Activité	Durée
Faible	Marche lente (4Km/h), lavage des vitres ou de la voiture, ménage, pétanque, billard, bowling, voile, golf, volley-ball, tennis de table (hors compétition)	45 minutes
Modérée	Marche rapide (6 Km/h), jardinage léger, ramassage de feuilles, port de charge de quelques kilos, danse de salon, vélo ou natation "plaisir", aquagym, ski alpin	30 minutes
Elevée	Marche en côte, randonnée en moyenne montagne, jardinage intensif, jogging (10Km/h), VTT, natation rapide, saut à la corde, football, basketball, sports de combat, tennis, squash	20 minutes

Tableau 19. Exemples d'activités physiques recommandées

Adapté d'après HAS (2011)¹²².

Annexes

Annexe 1



Février 2013

FEUILLE DE RELEVÉ D'AUTOMESURE TENSIONNELLE

Éducation des patients à l'automesure tensionnelle

Dr Nicolas POSTEL-VINAY

Unité d'hypertension artérielle, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

L'automesure ne se conçoit pas sans éducation du patient. La délivrance d'un autotensiomètre doit systématiquement s'accompagner d'une information pédagogique complète sur le mode d'utilisation pratique de l'appareil, la fréquence et les conditions de mesure...

Comment mesurer sa tension ?

Le maniement des tensiomètres électroniques est facile. Mais cette simplicité technique ne doit pas faire négliger les bonnes conditions de mesure : bonne position du corps et de l'appareil, heures et fréquences des mesures adaptées.

Lors de la démonstration du fonctionnement de l'appareil, voici les dix étapes à préciser au patient :

- ❶ Lire le mode d'emploi de l'appareil. Ne pas hésiter à poser toutes les questions complémentaires à son pharmacien ou son médecin.
- ❷ Se reposer cinq minutes environ (feuilleter calmement un magazine par exemple).
- ❸ Installer l'appareil sur une table.
- ❹ S'asseoir confortablement. Choisir toujours le même bras pour effectuer les mesures. Dénuder le bras (ôter la montre et tout vêtement serrant le bras).
- ❺ Reposer l'avant-bras sur la table, coude fléchi.
- ❻ Ajuster l'appareil :



Tensiomètre s'adaptant au bras : enfiler et ajuster le brassard gonflable sur le bras à la bonne hauteur dans le sens indiqué (tuyau dirigé vers le bas). Attention, une mise en place incorrecte du brassard peut donner lieu à des mesures inexactes.



Tensiomètre s'adaptant au poignet : placer le tensiomètre à un centimètre environ du poignet. Poser le coude sur la table et mettre le poignet à la hauteur du cœur. Attention, les chiffres tensionnels dépendent de la position du poignet par rapport au cœur. Les tensiomètres s'adaptant au bras sont préférables.



- ❼ Actionner la mesure. Pendant le gonflage et le dégonflage, ne pas parler, ne pas bouger et rester détendu, sans serrer le poing. Pendant la mesure, un mouvement du bras ou du poignet peut perturber le bon fonctionnement du tensiomètre.

- ⑧ Répéter la manœuvre deux à trois fois de suite (suivant les instructions du médecin). Chaque mesure se fait à une minute d'intervalle. Garder l'autotensiomètre en place entre les mesures.
- ⑨ Noter tous les chiffres (ne pas éliminer les valeurs paraissant trop fortes ou trop basses) sur la feuille de relevé ci-jointe en précisant la date, l'heure et le traitement en cours. Le site Internet www.automesure.com propose une feuille de relevé couplée à un calcul automatique des moyennes des pressions artérielles systoliques et diastoliques et une traduction graphique des résultats.
- ⑩ Communiquer les chiffres au pharmacien et au médecin. Les appareils équipés d'une mémoire, ou capable de calculer la moyenne des mesures, sont intéressants mais doivent être réservés au même patient pour une interprétation correcte des données.

Quand mesurer sa tension ?

Les mesures doivent se faire à heures régulières :

1. Le matin, entre le lever et le petit déjeuner, avant de prendre ses médicaments.
2. Le soir, avant le coucher.

Sauf avis précis du médecin, il n'est pas opportun de mesurer la PA à d'autres moments de la journée.

Les séquences d'automesure s'effectuent au minimum pendant trois jours de suite. Le médecin est le mieux placé pour préciser la fréquence adaptée à chaque situation personnelle. En pratique, la campagne de mesures se fait quelques jours avant la consultation chez le médecin.

Quelques cas où l'automesure ne convient pas

- Bras de circonférence supérieure à 32 centimètres, ou très musclé (notamment chez les adeptes du *body building*)
- Arythmie
- Anxiété marquée
- Chez les enfants, les normes n'étant pas définies pour cette technique.

En pratique à l'officine

- Le prêt ou la location de tensiomètres aux patients peut être un bon moyen de promouvoir l'automesure en dehors de toute considération commerciale. Les appareils conseillés doivent figurer sur la liste des autotensiomètres validés par l'ANSM¹. Conseiller les tensiomètres à brassard huméral plutôt qu'au poignet.
- Demander au patient de mesurer lui-même sa tension dans un endroit calme de l'officine tout en lui délivrant des conseils appropriés permet un apprentissage efficace de la technique d'automesure.
- Inciter le patient à revenir à l'officine pour poser toutes questions sur l'automesure tensionnelle ou en cas de problème de fonctionnement du tensiomètre.
- Expliquer d'éventuelles discordances des résultats entre domicile et cabinet médical (effet "blouse blanche", HTA masquée) et identifier, le cas échéant, un dysfonctionnement de l'appareil et de son brassard.
- Face aux résultats d'automesure, orienter le patient vers une consultation médicale si nécessaire, l'interprétation des résultats d'automesure restant un acte médical.

1- [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Appareils-d-automesure-tensionnelle/Liste-des-autotensiomètres-enregistrés-dans-le-cadre-de-la-surveillance-du-marché/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Appareils-d-automesure-tensionnelle/Liste-des-autotensiomètres-enregistrés-dans-le-cadre-de-la-surveillance-du-marché/(offset)/1)

Nom : Prénom :	Cachet de l'officine
Période du relevé : du au	
Traitement :	

Important : Montrer ce document
- au pharmacien lors de votre venue à l'officine
- au médecin à la prochaine consultation

RELEVÉ D'AUTOMESURE TENSIONNELLE

3 mesures consécutives (à quelques minutes d'intervalle) le matin avant le petit déjeuner
3 mesures consécutives (à quelques minutes d'intervalle) le soir entre le dîner et le coucher
3 jours de suite

Inscrire tous les chiffres qui apparaissent sur l'écran du tensiomètre

Jour 1	Matin			Soir		
	systolique	diastolique	pouls	systolique	diastolique	pouls
Mesure 1	- - -	- - -		- - -	- - -	
Mesure 2	- - -	- - -		- - -	- - -	
Mesure 3	- - -	- - -		- - -	- - -	

Jour 2	Matin			Soir		
	systolique	diastolique	pouls	systolique	diastolique	pouls
Mesure 1	- - -	- - -		- - -	- - -	
Mesure 2	- - -	- - -		- - -	- - -	
Mesure 3	- - -	- - -		- - -	- - -	

Jour 3	Matin			Soir		
	systolique	diastolique	pouls	systolique	diastolique	pouls
Mesure 1	- - -	- - -		- - -	- - -	
Mesure 2	- - -	- - -		- - -	- - -	
Mesure 3	- - -	- - -		- - -	- - -	

MOYENNE SYSTOLIQUE*	MOYENNE DIASTOLIQUE *	Autotensiomètre Marque : Modèle : <input type="checkbox"/> poignet <input type="checkbox"/> bras

* additionner toutes les mesures systoliques ou diastoliques et diviser par 3

Annexe 2**FICHE DE PRISE EN CHARGE DU SURPOIDS**

Le patient est pesé et mesuré
 $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC (poids/taille}^2) < 30 \text{ kg/m}^2$
SURPOIDS

Prévoir des consultations dédiées avec un suivi programmé

BILAN INITIAL

Voir tableau Bilan initial d'un excès de poids

Interventions proposées pour atteindre l'objectif thérapeutique en fonction de l'IMC, du tour de taille et de la présence de comorbidités

Tour de taille (cm)		Présence de comorbidités
Bas Hommes < 94 Femmes < 80	Élevé Hommes ≥ 94 Femmes ≥ 80	

-  SURPOIDS SIMPLE : conseils généraux sur un poids de forme et le mode de vie (objectif : prévenir une prise de poids supplémentaire)
-  SURPOIDS AVEC TOUR DE TAILLE ÉLEVÉ : conseils diététiques et sur l'activité physique, approche psychologique (objectif : prévenir une prise de poids supplémentaire et réduire le tour de taille)
-  SURPOIDS AVEC COMORBIDITÉS : conseils diététiques et sur l'activité physique, approche psychologique (objectif : réduire le poids)

- Prévenir une prise de poids supplémentaire
- Ne pas inciter un patient en surpoids simple à perdre du poids
- Alerter la personne sur les risques des régimes trop restrictifs et déséquilibrés
- Réduire un tour de taille élevé
- Prendre en charge les comorbidités associées
- Éviter tout discours culpabilisant
- Avoir une approche psychologique

Annexe 3

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FICHE DE PRISE EN CHARGE DE L'OBÉSITÉ

Le patient est pesé et mesuré
 IMC (poids/taille²) \geq 30 kg/m²
OBÉSITÉ

Prévoir des consultations dédiées avec un suivi programmé

BILAN INITIAL

Voir tableau Bilan initial d'un excès de poids

Interventions proposées pour atteindre l'objectif thérapeutique en fonction de l'IMC, du tour de taille et de la présence de comorbidités

IMC (kg/m ²)	Tour de taille (cm)		Présence de comorbidités
	Bas Hommes < 94 Femmes < 80	Élevé Hommes \geq 94 Femmes \geq 80	
30-35			
35-40			
> 40			

Conseils diététiques et sur l'activité physique, approche psychologique (objectif : réduire le poids de 5 % à 15 %)

Conseils diététiques et activité physique, approche psychologique (objectif : réduire le poids). Considérer la chirurgie bariatrique

- L'obésité est une maladie chronique
- La prise en charge de l'obésité est fondée sur les principes de l'éducation thérapeutique du patient
- Établir avec le patient des objectifs de réduction pondérale réalistes (de 5 % à 15 % par rapport au poids initial) en définissant des moyens adaptés dans le cadre d'un contrat thérapeutique
- Interrompre la prise de poids est déjà un objectif intéressant pour les personnes ayant une obésité qui sont en situation d'échec thérapeutique
- Prendre en charge les comorbidités associées
- Le maintien de la perte de poids est essentiel
- Éviter tout discours culpabilisant
- Avoir une approche psychologique complétée si nécessaire par une prise en charge spécialisée (en particulier en cas de trouble du comportement alimentaire, de trouble dépressif)
- Les techniques cognitivo-comportementales ont fait la preuve de leur efficacité
- La prise en charge du patient par le médecin de premier recours doit être poursuivie au long cours
- Les modifications de comportement obtenues pour l'activité physique et l'alimentation doivent être maintenues sur le long terme
- Être attentif à l'amélioration du bien-être, de l'estime de soi et de l'intégration sociale du patient

Faire appel à un professionnel de santé en deuxième recours dans les cas suivants :

- Récidive après plusieurs régimes, échec de la prise en charge de premier recours. L'échec peut être envisagé au bout de 6 mois à un an en général (faire appel à un médecin spécialisé en nutrition ou un diététicien, à un psychiatre ou un psychologue clinicien, à un masseur-kinésithérapeute ou un enseignant en activités physiques adaptées)
- IMC \geq 35 kg/m² avec comorbidité et IMC \geq 40 kg/m² si demande du patient ou avis pour une éventuelle indication de chirurgie bariatrique

Annexe 4

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Fiche de conseils pour l'alimentation

Conseils diététiques
Limiter la consommation des aliments à forte densité énergétique, riches en lipides ou en sucres, et les boissons sucrées ou alcoolisées
Choisir des aliments de faible densité énergétique (fruits, légumes), boire de l'eau
Contrôler la taille des portions *
Diversifier les choix alimentaires en mangeant de tout (ne pas éliminer les aliments préférés mais en manger modérément)
Manger suffisamment et lentement à l'occasion des repas, ne pas manger debout, mais assis bien installé à une table, si possible dans la convivialité
Structurer les prises alimentaires en repas et en collations en fonction des nécessités du mode de vie du sujet (en général, 3 repas principaux et une collation éventuelle), ne pas sauter de repas pour éviter les grignotages entre les repas favorisés par la faim
Rassurer le patient quant à son droit au plaisir de manger, la convivialité des repas est souhaitable
Conseils pour l'acquisition des aliments
Prévoir les menus pour le nombre de convives
Faire une liste de courses
Faire ses courses sans avoir faim
Éviter d'acheter des aliments consommables sans aucune préparation
Apprendre à lire les étiquettes d'information sur les emballages
Conseils pour la préparation des aliments
Cuisiner si possible soi-même ou indiquer clairement les consignes à la personne qui cuisine
Proposer la même alimentation pour toute la famille (seules les quantités vont varier)
Utiliser les produits de saison
Limiter l'utilisation de matière grasse pour la cuisson
Cuisiner des quantités adaptées. Limiter la taille des plats. S'il y a des restes, proposer de les accommoder pour le repas suivant
Conseils pour les repas
Se consacrer au repas, être attentif à son assiette
Prêter attention aux sensations perçues lorsqu'on mange (est-ce acide, amer, sucré, chaud ?)
Servir à l'assiette ; remplir les assiettes avant de les apporter sur la table (éviter de laisser le plat sur la table). Ne pas se resservir
Déposer les couverts entre chaque bouchée en cas de tachyphagie †
Utiliser des assiettes de diamètre standard (ou petit) pour obtenir une taille des portions adaptée
Conseils entre les repas
Proposer aux personnes qui mangent en réaction à des émotions négatives (déception, ennui, nervosité) un comportement incompatible avec le fait de manger comme téléphoner ou se doucher ou faire une promenade
Éviter d'acheter ou stocker en quantité les aliments habituellement consommés lors des prises alimentaires extra-prandiales (grignotage)
En cas de perte de contrôle, préférer les aliments à faible densité calorique. Accepter de ne pas se cacher et de prendre le temps de déguster lentement

* : il existe un document iconographique conçu pour aider à l'estimation des quantités consommées (Portions alimentaires : manuel photos pour l'estimation des quantités) ; † : comportement alimentaire caractérisé par l'ingestion rapide d'aliments.

Bibliographie

1. Sirdah M, Abu Ghali AS, Al Laham NA. The reliability of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) and the International Diabetes Federation (IDF) definitions in diagnosing metabolic syndrome (MetS) among Gaza Strip Palestinians. *Diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews* 2012;6:4-8.
2. Eschwège E. Le syndrome métabolique : quelle(s) définition(s) pour quel(s) objectif(s) ? *Ann Endocrinol* 2005;66:32-44.
3. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014;2014:1-21.
4. Jullien D. Physiopathologie du syndrome métabolique. *Ann Dermatol* 2008;135[suppl4]:243-8.
5. Dahmani O, Belcaid A, El Azzouzi O, El Hami H. Régulation de la glycémie. Disponible sur : <http://www.chufes.ma/amirf/Cours/biologie/26.pdf> (consulté le 10 Mars 2014).
6. Porcher C. La régulation de la glycémie. Disponible sur : http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p239/Physio_L3_glycemie_2013.pdf (consulté le 10 Mars 2014).
7. Martorell L. La régulation de la glycémie. Disponible sur : <http://slideplayer.fr/slide/181083/> (consulté le 10 Mars 2014).
8. Vykoukal D, Davies MG. Vascular biology of metabolic syndrome. *Journal of Vascular Surgery* 2011;54:819-31.
9. Ziegler O, Trebea A, Tourpe D, Bohme P, Quilliot D, Guerci B. Tissu adipeux viscéral : rôle majeur dans le syndrome métabolique. *Cah Nutr Diét* 2007;42:85-9.
10. Bai YM, Chen TT, Yang WS, Chi YC, Lin CC, Liou YJ, Wang YC, Su TP, Chou P, Chen JY. Association of adiponectin and metabolic syndrome among patients taking atypical antipsychotics for schizophrenia: A cohort study. *Schizophrenia Research* 2009;111:1-8.

11. Dubois S, Gautier A, Alix I, Rohmer V, Ducluzeau PH. Le rapport Leptine/Adiponectine est un marqueur du nombre de critères du syndrome métabolique au sein de la cohorte Numévox. *Diabetes & Metabolism* 2011;37[Suppl1]:A80.
12. Lameira D, Lejeune S, Mourad JJ. Le syndrome métabolique : son épidémiologie et ses risques. *Ann Dermatol* 2008;135[suppl4]:249-53.
13. Maumus S, Siest G, Visvikis-Siest S. Une étude prospective de la prévalence du syndrome métabolique dans des familles françaises supposées saines Importance du polymorphisme du TNF-alpha et de sa concentration plasmatique. *Ann Pharm Fr* 2007;65:211-6.
14. Diallo AM, Diallo MM, Baldé NM, Diakité M, Baldé TA, Bah A, Kaké A, Camara A, Bah NM, Lokrou A. Prevalence and association of metabolic syndrome criteria in a type 2 diabetic population, in Guinea. *Médecine des maladies Métaboliques* 2012;6:542-5.
15. Oueslati I, Khiari K, Hadj Ali I, Ben Abdallah N. Prévalence du syndrome métabolique chez les femmes après la ménopause. *Ann Endocrinol* 2012;73:413-4.
16. Bertal Filali K, Bertal Filali K, Labaq A, Jalal H, Arioua S, Khatouri A. Prévalence et caractéristiques du syndrome métabolique chez les cardiaques. *Diabetes & Metabolism* 2010;36[Suppl1]:A52.
17. Weitzman M, Cook S, Auinger P, Florin TA, Daniels S, Nguyen M, Winickoff JP. Tobacco Smoke Exposure Is Associated With the Metabolic Syndrome in Adolescents. *Circulation* 2005;112:862-9.
18. Sun K, Liu J, Ning G. Active Smoking and Risk of Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Plos One* 2012;7:1-9.
19. Eschwege E, Charles MA, Basdevant A, Moisan C, Bonnelye G, Touboul C, Goulhamousen N, Crine A. ObEpi 2012 Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Disponible sur : http://www. Roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/obepi_2012.pdf (consulté le 18 Mai 2013).
20. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Mars 2005. Disponible sur : http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/da2c055ce7845afe44d7aaca7c3f4de8.txt (consulté le 17 Septembre 2013).

21. Fumeron F, Roussel R, Zain M, Lamri A, Bellili N, Lantieri O, Balkau B, Velho G, Marre M. Association d'un variant génétique de l'acétyl-CoA carboxylase beta avec le syndrome métabolique et le diabète de type 2 dans la cohorte DESIR. *Diabetes & Metabolism* 2013;39[Suppl1]:A15.
22. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Phillips CM, Hall W, Gjelstad IMJ, Lairon D, Saris W, Kiec-Wilk B, Karlstrom B, Drevon CA, Defoort C, Blaak EE, Dembinska-Kiec A, Riserus U, Lovegrove JA, Roche HM, Lopez-Miranda J. A gene variation (rs12691) in the CCAT/enhancer binding protein a modulates glucose metabolism in metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2013;23:417-23.
23. Phillips CM, Goumidib L, Bertrais S, Field MR, McManuse R, Hercberg S, Lairon D, Planells R, Roche HM. Gene-nutrient interactions and gender may modulate the association between ApoA1 and ApoB gene polymorphisms and metabolic syndrome risk. *Atherosclerosis* 2011;214:408-14.
24. Lamisse F. Ménopause et syndrome métabolique. *Option/Bio* 2009;20:12-3.
25. Beltrand J, Lévy Marchal C. Petit poids de naissance et risque métabolique chez l'adulte. *Cahiers de nutrition et de diététique* 2009;44:91-5.
26. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet Z. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004;33:351-75.
27. Clark LT, El-Atat F. Metabolic Syndrome in African Americans: Implications for Preventing Coronary Heart Disease. *Clin. Cardiol.* 2007;30:161-4.
28. Benmohammed K, Valensi P, Pariès J, Benlatreche M, Khensal S, Nouri N, Boufama H, Lezzar M, Fehmi R, Lezzar A. La relation entre le tabac et le syndrome métabolique existe-t-elle chez les adolescents ? *Diabetes & Metabolism* 2012;38[Suppl2]:A55.
29. Marmouch H, Baba A, Khochtali I, Hamza N, Mahjoub S. Tabac et Syndrome métabolique du diabétique de type 2. *Diabetes & Metabolism* 2010;36[Suppl1]:A92-A93.
30. Clair C, Berlin I, Cornuz J. Tabagisme : un facteur de risque pour le diabète de type 2. *Le Courrier des addictions* 2014;1:20-3.
31. Duclos M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome: role of physical activity. *Science & Sports* 2007;22:129-34.

32. Hong S, Song Y, Lee KH, Lee HS, Lee M, Jee SH, Joung H. A fruit and dairy dietary pattern is associated with a reduced risk of metabolic syndrome. *Metabolism clinical and experimental* 2012;61:883-90.
33. Babio N, Bullo M, Basora J, Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Ballart J, Marquez-Sandoval F, Molina C, Salas-Salvado J. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2009;19:563-70.
34. Tappy L, Egli L, Theytaz F, Campos V, Akaffou NL, Schneiter P. La consommation de fructose est-elle associée au syndrome métabolique ? *Cahiers de nutrition et de diététique* 2012;47:78-84.
35. Nalbone G, Cicoella A, Laot-Cabon S. Human exposition to bisphenol A: An environmental risk factor of metabolic disorders and cardiovascular diseases. *Médecine & Longévité* 2011;3:42-51.
36. Ferjani W, Bouzid K, Khiari K, Tekaya R, Mchirgui N, Ben Abdallah N, Bahlous A, Abdelmoula J. Relation entre l'homocystéine et la créatinine sanguines chez des sujets atteints de syndrome métabolique et association entre l'hyperhomocystéinémie et le syndrome métabolique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2011;26:244-9.
37. Kaffel N, Kmiha H, Mnif Feki M, Charfi N, Rekik N, Béji B, Mnif J, Abid M. Impact de la stéatose hépatique non alcoolique sur le syndrome métabolique et le risque cardiovasculaire : étude comparative de 140 cas. *Diabetes & Metabolism* 2008;34[suppl3]:H49-H50.
38. D'après la communication du Pr Gulliver WP. Psoriasis et comorbidités cardiovasculaires et métaboliques. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2008;135:301-6.
39. Boursier V. Le syndrome métabolique. *Journal des Maladies Vasculaires* 2006;31:190-201.
40. Andreelli F, Ziegler O. Comment prendre en charge le syndrome métabolique ? *Ann Endocrinol* 2005;66:36-45.
41. Faure S. Médicaments de l'obésité. *Actualités Pharmaceutiques* 2014;53:53-5.

42. Kaddissy G, Lattouf N. Intégration de l'activité aquatique rythmée et régulière au quotidien des femmes en période de ménopause et son rôle dans la prévention du syndrome métabolique. *Kinésithérapie la Revue* 2011;11:48-53.
43. Grelaud A, Grolleau A, Demeaux JM, Abouelfath A, Boisseau MR, Lassalle R, Toussaint C, Robinson P, Guerard M, Droz-Perroteau C, Gin H, Moore N. Résultats de Prisme ; une étude pilote sur l'effet à un an d'une prise en charge multidisciplinaire du syndrome métabolique. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2011;59[Suppl3]:S95-S96.
44. Thériaque. Solian® 100mg cpr. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=11856> (consulté le 30 Janvier 2014).
45. Thériaque. Leponex® 100mg cpr. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=3949> (consulté le 30 Janvier 2014).
46. Thériaque. Risperdal® 2mg cpr. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=9099> (consulté le 30 Janvier 2014).
47. Thériaque. Risperdal consta® LP 25mg/2mL inj. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=17511> (consulté le 30 Janvier 2014).
48. Thériaque. Zyprexa® 10mg cpr. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=10414> (consulté le 30 Janvier 2014).
49. Thériaque. Abilify® 10mg cpr. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=17096> (consulté le 30 Janvier 2014).
50. Thériaque. Xeroquel® LP 300mg cpr. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=27165> (consulté le 30 Janvier 2014).
51. Thériaque. Xeplion® LP 75mg susp inj. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=28352> (consulté le 30 Janvier 2014).

52. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Schizophrénie. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrénie> (consulté le 01 Mars 2013).
53. Le circuit de la récompense. Disponible sur : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_cl/a_03_cl_que/a_03_cl_que.html.
54. Franck N, Thibaut F. Pharmacology and mechanisms of action of neuroleptic agents. *EMC-Psychiatrie* 2005;2:282-99.
55. Plaze M. Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques. *L'Encéphale* 2008;34[Suppl 6]:S237-S241.
56. Scheen AJ, Van Winkel R, De Hert MA. Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2008;2:593-9.
57. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment - pharmacological mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics* 2010;125:169-79.
58. Volpato AM, Zugno AI, Quevedo J. Recent evidence and potential mechanisms underlying weight gain and insulin resistance due to atypical antipsychotics. *Rev Bras Psiquiatr* 2013;35:295-304.
59. Smogur M. Antipsychotiques et prise de poids. *Pharma-flash* 2009;36:5-8.
60. Ruetsch O, Viala A, Bardou H, Martin P, Vacheron MN. Prise de poids pharmaco-induite par les psychotropes et sa prise en charge : revue des données de la littérature. *L'Encéphale* 2005;31:507-16.
61. Prossin AR, Zalcman SS, Evans SJ, McInnis MG, Ellingrod VL. A Pilot Study Investigating TNF- α as a Potential Intervening Variable of Atypical Antipsychotic Associated Metabolic Syndrome in Bipolar Disorder. *Ther Drug Monit* 2013;35:194-202.
62. Petitjean F. Acceptabilité au long cours des antipsychotiques. *L'Encéphale* 2007;33[Suppl2]:84-7.
63. Malhotra N, Grover S, Chakrabarti S, Kulhara P. Metabolic syndrome in schizophrenia. *Indian J Psychol Med* 2013;35:227-40.

64. Bou Khalil R. Syndrome métabolique chez les patients atteints de schizophrénie indépendamment de la prise d'antipsychotiques atypiques. *La Presse Médicale* 2012;41:238-43.
65. Bou Khalil R, Rohayem J, Abou said N, El Chammay R, Haddad R, Richa S, Metabolic syndrome (MetS) in Lebanese patients with schizophrenia receiving atypical antipsychotic drugs. *Asian J Psychiatry* 2013;6:88-89.
66. Lee NY, Kim SH, Jung DC, Kim EY, Yu HY, Sung KH, Kang UG, Ahn YM, Kim YS. The prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with schizophrenia receiving a monotherapy with aripiprazole, olanzapine or risperidone. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2011;35:1273-8.
67. Gautam S, Meena PS. Drug-emergent metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving atypical (second-generation) antipsychotics. *Indian J Psychiatry* 2011;53:128-33.
68. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Šinko S, Wampers M, Scheen A, Peuskens J, Van Winkel R. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: A retrospective chart review. *Schizophrenia Research* 2008;101:295-303.
69. Said MA, Sulaiman AH, Habil MH, Das S, Bakar AK, Yusoff RM, Loo TH, Bakar SA. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among patients with schizophrenia receiving antipsychotics in Malaysia. *Singapore Med J* 2012;53:801-7.
70. Ko YK, Soh MA, Kang SH, Lee JI. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Schizophrenic Patients Using Antipsychotics. *Clinical Psycho Pharmacology and Neuroscience* 2013;11:80-8.
71. Biotteau M, Receveur-Doucet C, Suzanne I, Gaillard P, Camus V. Troubles métaboliques induits par les neuroleptiques atypiques : revue de littérature. *Ann Médico-Psychologiques* 2008;166:93-101.
72. Kaushal J, Bhutani G, Gupta R. Comparison of fasting blood sugar and serum lipid profile changes after treatment with atypical antipsychotics olanzapine and risperidone. *Singapore Med J* 2012;53:488-92.

73. Schreiner A, Korcsog P, Niehaus DJH, Adamsoo K, Uecok A, Franco M, Theodoropoulou P, Salinas R, Bergmans P, Hoeben D, Tessier C. A prospective randomized controlled trial of paliperidone versus oral olanzapine in patients with schizophrenia. *European Psychiatry* 2010;25[Suppl1]:1109.
74. Lee SY, Park MH, Patkar AA, Pae CU. A retrospective comparison of BMI changes and the potential risk factors among schizophrenic inpatients treated with aripiprazole, olanzapine, quetiapine or risperidone. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2011;35:490-6.
75. Bai YM, Chen JY, Chen TT, Lin CY, Chou P, Su TP, Lin CC. Weight gain with clozapine: 8-year cohort naturalistic study among hospitalized Chinese schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* 2009;108:122-6.
76. Salviato Balbão M, Cecílio Hallak JE, Arcoverde Nunes E, Homem de Mello M, Triffoni-Melo Ade T, Ferreira FI, Chaves C, Durão AM, Ramos AP, de Souza Crippa JA, Queiroz RH. Olanzapine, weight change and metabolic effects: a naturalistic 12-month follow up. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014;4:30-6.
77. Patel JK, Buckley PF, Woolson S, Hamer RM, McEvoy JP, Perkins DO, Lieberman JA. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: Findings from the CAFE study. *Schizophrenia Research* 2009;111:9-16.
78. Perez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Martinez-Garcia O, Ramirez-Bonilla ML, Alvarez-Jimenez M, Pelayo-Teran JM, Garcia-Unzueta MT, Amado JA, Vazquez-Barquero JL. Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: Findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population. *Schizophrenia Research* 2008;99:13-22.
79. Siladji-Mladenovic D, Knezevic V, Ivezic A, Drezgic-Vukic S. Olanzapine versus risperidone: weight gain and BMI of schizophrenic patients in a 24-week trial. *European Neuropsychopharmacol* 2013;23[Suppl2]:S463.
80. Wampers M, Hanssens L, Winkel RV, Heald A, Collette J, Peuskens J, Reginster JY, Scheen A, De Hert M. Differential effects of olanzapine and risperidone on plasma adiponectin levels over time: Results from a 3-month prospective open-label study. *European Neuropsychopharmacol* 2012;22:17-26.
81. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques Mars 2010. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf (consulté le 01 Mars 2014).

82. Saravane D, Feve B, Frances Y, Corruble E, Lancon C, Chanson P, Maison P, Terra JL, Azorin JM. Élaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. *L'Encéphale* 2009;35:330-9.
83. De Nayer A, De Hert M, Scheen A, Van Gaal L, Peuskens J. Troubles métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques : consensus belge sur la conduite à tenir. *L'Encéphale* 2007;33:197-202.
84. Halimi S, Ressel M, Siaud C et Debaty I. Aspects qualitatifs des apports glucidiques : index glycémique des aliments et fibres alimentaires. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2007;1:21-5.
85. Narula PK, Rehan HS, Unni KE, Gupta N. Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research* 2010;118:218-23.
86. Khazaal Y, Chatton A, Rusca M, Preisig M, Zullino D. Long-term topiramate treatment of psychotropic drug-induced weight gain: a retrospective chart review. *General Hospital Psychiatry* 2007;29:446-9.
87. Jin Hun Kim, Seon Jin Yim, Jung Hyun Nam . A 12-week, randomized, open-label, parallel-group trial of topiramate in limiting weight gain during olanzapine treatment in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2006;82:115-7.
88. Generali JR, Cada DJ. Metformin: Prevention and Treatment of Antipsychotic-Induced Weight Gain. *Hosp Pharm* 2013;48:734-5.
89. Praharaj SK, Jana AK, Goyal N, Sinha VK. Metformin for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BR J Clin Pharmacol* 2011;71:377-82.
90. Wang M, Tong JH, Zhu G, Liang GM, Yan HF, Wang XZ. Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: A randomized, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research* Juin 2012;138:54-7.
91. Romo-Nava F, Alvarez-Icaza Gonzalez D, Fresan-Orellana A, Saracco Alvarez R, Becerra-Palars C, Moreno J, Ontiveros Uribe MP, Berlanga C, Heinze G, Buijs RM. Melatonin attenuates antipsychotic metabolic effects: an eight-week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial. *Bipolar Disorders* 2014.

92. Modabbernia A, Heidari P, Soleimani R, Sobhani A, Roshan ZA, Taslimi S, Ashrafi M, Modabbernia MF. Melatonin for prevention of metabolic side-effects of olanzapine in patients with first-episode schizophrenia: Randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Psychiatric Research* 2014;53:133-40.
93. CH Laborit Poitiers 2008. Culinothérapie L'atelier de cuisine : un acte de soin, éducatif et thérapeutique. Disponible sur : http://www.cclin-sudouest.com/diaporamas/corres_pc_201108/CULINOTHERAPIEbis.pdf (consulté le 6 Mars 2014).
94. CHU Limoges. Des ateliers cuisine aux vertus thérapeutiques. Disponible sur : http://www.chu-limoges.fr/IMG/pdf/CP_31012011_CHU_Limoges_atelier_de_culinotherapie.pdf (consulté le 6 Mars 2014).
95. Atelier culinothérapie. Disponible sur : <http://www.sante-limousin.fr/travail/reseaux-de-sante/archives-anciens-espaces-reseaux/linut/fichiers/clans-fiches-dadhesion-etc-../Atelier%20Culinotherapie.pdf> (consulté le 6 Mars 2014).
96. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research* 2013;47:197-207.
97. Vilain J, Galliot AM, Durand-Roger J, Leboyer M, Llorca PM, Schürhoff F, Szöke A. Les facteurs de risque environnementaux de la Schizophrénie. *L'Encéphale* 2013;39:19-28.
98. Divanon F, Delamillieure P, Lehaguez A, Vasse T, Morello R, Gourevitch R, Langlois S, Assouly-Besse F, Guelfi JD, Petit M, Dollfus S. Évaluation comparative de la qualité de vie de patients schizophrènes traités par neuroleptiques classiques et neuroleptiques atypiques : résultats d'une étude transversale. *L'Encéphale* 2006;32 :459-65.
99. Lévy-Chavagnat D. Cannabis et schizophrénie : des liens reconnus . *Actualités Pharmaceutiques* 2010;49:30-4.
100. Krebs MO, Gut A, Plaze M, Dervaux A. L'impact du cannabis à l'adolescence sur la transition psychotique de l'adulte. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 2013;61:224-30.
101. Bouvet C, Ettaher N, Diot E. Insight, dépression, estime de soi et satisfaction de vie chez des personnes souffrant de schizophrénie. *L'Évolution Psychiatrique* 2010;75:471-83.

102. Baylé FJ, Blanc O, De Chazeron I, Lesturgeon J, Lançon C, Caci H, Garay RP, Llorca PM. Prise en charge médicamenteuse de l'anxiété chez le patient souffrant de schizophrénie. *L'Encéphale* 2011;37[Suppl1]:S83-9.
103. 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;64:1123-31
104. Salomé F, Lagathu C, Demant JC, Petitjean F. Un programme d'information sur la maladie et ses traitements destiné aux patients atteints de schizophrénie : P.A.C.T.®. *Ann Médico-Psychol* 2002;160:416-20.
105. Misdrahi D, Chéreau I, Petit M, Llorca PM. Développement d'un programme psycho-éducatif ciblé sur l'insight pour les patients souffrant de schizophrénie. *L'information psychiatrique* 2008;84:937-9.
106. Hôpital Sainte Marguerite. Education thérapeutique du patient souffrant de schizophrénie. Disponible sur : http://www.oscarsante.org/actions/oscars_detail_fiche.php?ref=13672&titre=education-therapeutique-pour-les-patients-souffrant-de-schizophrenie (consulté le 3 Février 2014).
107. Lilly. Schizophrénie brochures. Disponible sur : <http://www.lilly.fr/fr/maladie/schizophrenie/brochures.aspx> (consulté le 4 Février 2014).
108. Programme Equilibre : une éducation nutritionnelle pour les patients sous psychotropes. Disponible sur : <http://sante-guerir.notrefamille.com/sante-a-z/programme-equilibre-une-education-nutritionnelle-pour-les-patients-sous-psychotropes-o59385.html>. (consulté le 4 Février 2014).
109. OSCARS : « Programme Équilibre » Programme d'éducation thérapeutique sur le thème de la nutrition des patients atteints de pathologies psychiques chroniques Disponible sur : http://www.oscarsante.org/actions/oscars_detail_fiche.php?region=&ref=18031&titre=programme-equilibre---programme-d-education-therapeutique-sur-le-theme-de-la-nutrition-des-patients-atteints-de-pathologies-psychiques-chroniques®ion= (consulté le 28 Mars 2014).
110. Foppe van Mil JW. Le pharmacien d'officine et la pathologie psychiatrique, une revue. *Le Pharmacien Hospitalier* 2010;45:79-84.

111. Recommandation de la Société française d'hypertension artérielle. Mesures de la pression artérielle Pour le diagnostic et le suivi du patient hypertendu. Disponible sur : <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:VtjFJPfGcWAJ:www.sfcadio.fr/recommandations/sfc/mesures-de-la-pression-arterielle-pour-le-diagnostic-et-le-suivi-du-patient-hypertendu/+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-a> (consulté le 10 Mars 2014).
112. Postel-Vinay N. Éducation des patients à l'automesure tensionnelle. Disponible sur : <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:F6rTFC-pCscJ:www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/telechargement/30387/669181/feuille-de-releve-d-automesure-tensionnelle-fiche-de-suivi.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-a> (consulté le 10 Mars 2014).
113. Haute Autorité de Santé. Table d'indice de masse corporelle. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/annexe_1_table_dindice_de_masse_corporelle.pdf (consulté le 10 Mars 2014).
114. Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. Le disque de calcul de l'indice de masse corporelle chez l'adulte. Disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/IMC/docIMCAd.pdf> (consulté le 10 Mars 2014).
115. Réseau de soins Romdes. Automesure du tour de taille. Disponible sur : <http://www.automesure.com/Pages/tour-taille.htm> (consulté le 10 mars 2014).
116. Lacroix D, Bontemps F. Protocoles de sevrage. Le moniteur des pharmacies Formations 2013;195:6-7.
117. Haling G. Alimentation, comorbidités somatiques et schizophrénie. Thèse de doctorat en médecine. Nancy : Université de Nancy 1, 2008, 194p. Disponible sur http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2008_HALING_GERALDINE.pdf (consulté le 8 Mars 2014).
118. Améli-Santé. Surpoids et Obésité de l'adulte. Disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/surpoids-et-obesite-de-ladulte.html> (consulté le 12 Mars 2014).
119. Haute Autorité de Santé. Fiche de conseils pour l'alimentation. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/10irp02_cons_pra_obesite_adulte_conseils_pratiques_alimentation.pdf (consulté le 12 Mars 2014).

120. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Nutrition et santé. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/nutrition-et-sante> (consulté le 12 Mars 2014).

121. La diététique, un point de divergence des deux médecines. Disponible sur : <http://medtc.e-monsite.com/medias/images/41.jpg> (consulté le 12 Mars 2014).

122. Haute Autorité de Santé. Exemples d'activités physiques en fonction de leur intensité. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/annexe_4_exemples_dactivites_physiques.pdf (consulté le 12 Mars 2014).

Résumé

Le syndrome métabolique est un ensemble d'anomalies métaboliques responsables d'une élévation du risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires. Il s'agit actuellement d'un problème de santé publique majeur dont la prévalence est en constante augmentation.

Les causes connues de ce syndrome sont une intolérance à l'insuline, une obésité abdominale, un état pro inflammatoire et pro thrombotique.

La prise d'antipsychotiques atypiques, chez le patient schizophrène, est un facteur favorisant le développement du syndrome métabolique et une prise de poids. Cela est dû au mode de vie du patient schizophrène mais aussi au mécanisme d'action des antipsychotiques atypiques. Une prise en charge et un suivi renforcé s'avèrent être indispensables chez ces patients à risque cardiovasculaire élevé.

Une étude, incluant neuf patients schizophrènes hospitalisés en 2013, a pu être réalisée au CH Laborit de Poitiers afin d'observer la prise de poids induite par un traitement antipsychotique, ainsi que le suivi métabolique réalisé par les équipes médicales.

Actuellement, différents programmes d'éducation thérapeutique sont mis en place dans le but d'accompagner le patient et son entourage dans la maladie, les traitements et les effets indésirables. Le pharmacien d'officine a de plus un rôle important de conseil dans le suivi et la prise en charge de ces patients, en particulier dans la prise de poids et la tension artérielle, mais aussi pour les mesures hygiéno-diététiques et nutritionnelles.

Mots-clés :

- Syndrome métabolique
- Antipsychotique atypique
- Schizophrénie
- Prise de poids

SERMENT DE GALIEN

En présence de mes maîtres et de mes condisciples, **je jure** :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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 je manque à mes engagements.

