

ANNEE 2021

N°

**SURMORTALITE EN LIEN AVEC LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES CHEZ
LES PATIENTS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIE**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le
26 janvier 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par M Jean-François DELESSE

Né le 2 février 1990

À Saint-Amand-Montrond

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2021

N°

**SURMORTALITE EN LIEN AVEC LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES CHEZ
LES PATIENTS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIE**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le
26 janvier 2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par M Jean-François DELESSE

Né le 2 février 1990

A Saint-Amand-Montrond

Année Universitaire 2020-2021
au 1^{er} Septembre 2020

Doyen :

M. Marc MAYNADIÉ

Assesseurs :

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie ; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEUGRAND	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY :

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Christophe CHAUVET-GELINIER

Membres :

Monsieur le Professeur Jean-Michel PETIT

Monsieur le Professeur Bernard BONIN

Madame le Docteur Nicole GUIDOT

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Remerciements

A notre maître, Président de jury et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Christophe CHAUVET-GELINIER,

Nous vous sommes particulièrement reconnaissant d'avoir accepté d'encadrer et de corriger ce travail. Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse. Veuillez ainsi accepter nos plus sincères remerciements.

Nous vous remercions enfin pour la finesse de votre analyse, la perspicacité de vos conseils et la justesse de vos remarques. Toute notre reconnaissance pour votre patience, votre accessibilité et votre disponibilité.

A nos juges,

Monsieur le professeur Jean-Michel PETIT,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous vous témoignons toute notre gratitude pour votre participation à ce jury.

Monsieur le professeur Bernard BONIN,

Nous tenons à vous remercier pour votre participation à ce jury et pour vos précieux enseignements.

Madame le Docteur Nicole GUIDOT,

Tous mes plus sincères remerciements pour votre soutien, vos conseils et votre bienveillance. Nous vous sommes également reconnaissant enfin pour votre participation à ce jury.

A ma sœur, à ma mère, à ma famille

A mes amis,

A tous ceux qui m'ont soutenu pour ces études

Table des matières

Introduction	15
Partie I : Schizophrénie et mortalité due aux maladies cardiovasculaires.....	16
A. La schizophrénie	16
B. Epidémiologie.....	19
1. Schizophrénie.....	19
2. Mortalité dans la schizophrénie	20
a. Mortalité	20
b. Causes de mortalité	22
c. Pathologies somatiques dans la schizophrénie	24
3. Mortalité due aux maladies cardiovasculaires.....	26
4. Facteurs de risque cardiovasculaires dans la schizophrénie	27
a. Tabagisme	27
b. Hypertension artérielle.....	28
c. Diabète	29
d. Surpoids et obésité.....	30
e. Dyslipidémies	30
f. Notion de syndrome métabolique	31
g. Notion de risque cardiovasculaire global	31
h. Différence homme/femme	32
i. Age.....	33
Partie II : Cause de l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients souffrant de schizophrénie	34
A. Mode de vie.....	35
1. Tabagisme.....	35
2. Autres addictions	36
a. Alcool	37
b. Cannabis	37
3. Activité physique.....	38
4. Régime alimentaire.....	38
B. Facteurs biologiques	40
1. Génétique.....	40

2. Perturbations métaboliques et endocriniennes	41
3. Rôle des mécanismes inflammatoires	42
4. Atteinte du système nerveux végétatif	43
C. Pharmacologie	43
1. Les antipsychotiques	43
2. Mortalité sous antipsychotiques	45
3. Effets secondaires connus des traitements antipsychotiques et risque cardiovasculaire	47
a. Effets secondaires des antipsychotiques	47
b. Observation du risque cardiovasculaire sous traitement antipsychotique	49
c. Pathologies cardiovasculaires	55
4. Cas particuliers	57
a. Traitements injectables retard	57
b. Polymédication	58
5. Effets secondaires des autres traitements psychotropes	59
a. Thymorégulateurs	60
b. Antidépresseurs	61
c. Benzodiazépine	61
d. Mortalité cardiovasculaire liée à ces traitements	61
D. Symptomatologie de la schizophrénie	63
1. Impact de la schizophrénie sur la perception des symptômes physiques et des soins	63
a. Symptômes positifs	64
b. Symptômes négatifs	64
c. Cas particulier de la perception de la douleur	65
2. Demande de soin chez les patients souffrant de schizophrénie	66
a. Demande de soin	66
b. Impact de la symptomatologie psychiatrique sur l'examen clinique	69
c. Consentement aux soins	71
3. Adhésion aux soins	72
a. Observance médicamenteuse	73
b. Adhésion aux soins	76
c. Addictologie	77
Partie III : Prise en charge et prévention des maladies cardiovasculaires	82
A. Ecart de prise en charge somatique entre les patients souffrant de schizophrénie et la population générale	82

1. Prévention	83
2. Diagnostic et consultations de spécialistes	86
3. Prise en charge en hospitalisation	87
4. Prescription de traitements médicamenteux cardiovasculaires	88
5. Interventions invasives	89
6. Conséquences sur la mortalité	90
B. Causes de l'écart dans l'efficacité de la prise en charge.....	92
1. Perception de la pathologie psychiatrique.....	93
2. Une rupture entre la psychiatrie et la médecine somatique.....	95
3. Défaut d'accès aux soins	96
C. Recommandations et gestion effective du risque cardiovasculaire	96
D. Cas particuliers	99
1. Patients âgés.....	99
2. Première prises en charge.....	99
3. Problématique liée à la COVID-19.....	100
E. Perspectives d'amélioration de la prise en charge cardiovasculaire	101
1. Coopération entre les professionnels de santé et organisation des soins .	101
2. Prévention	102
3. Première prise en charge	104
Bibliographie	108

Liste des sigles et abréviations

ALD : Affection longue durée

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine

ARR : admission rate ratio

ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation

AVC : accident vasculaire cérébral

CRP : C reactive protein

COVID-19 : maladie à coronavirus 2019

EASD : European Association for the Study of Diabetes

ECG : électrocardiogramme

EEG : électroencéphalogramme

EPA : European Psychiatric Association

ESC : European Society of Cardiology

FFP-CNPP : Fédération Française de Psychiatrie

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : high density lipoprotein

HR : hazard ratio

HTA : hypertension artérielle

IC : intervalle de confiance

IDM : infarctus du myocarde

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IMC : indice de masse corporelle

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médical

IRM : imagerie par résonance magnétique

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

LDL : low density lipoprotein

MRR : mortality rate ratio

OR : odds ratio

PCARE : Primary Care Access, Referral and Evaluation

PR : prevalence ratio

QTc : intervalle QT corrigé

RR : risque relatif

SMR : standardized mortality ratio

TNF : tumor necrosis factors

Introduction

Les maladies psychiatriques sont associées à une diminution de l'espérance de vie, ce constat est déjà ancien.

Parmi ces maladies, la schizophrénie est particulièrement problématique concernant la prise en charge et le suivi sur le plan somatique.

Cet écart avec la population générale persiste malgré la prise de conscience de cette surmortalité, et malgré les progrès de la médecine de ces dernières décennies, dans les connaissances et la technique, mais également en termes de prévention et de santé publique.

Nous nous intéresserons plus précisément à la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires pour deux raisons. D'une part, le risque cardiovasculaire est particulièrement élevé dans la schizophrénie. D'autre part, ce thème est très représentatif des déficits de la prise en charge somatique chez les patients souffrant de troubles mentaux.

Nous objectiverons dans un premier temps cette mortalité accrue ainsi que le risque cardiovasculaire associés à la schizophrénie.

Ce risque de maladie cardiovasculaire est secondaire à des étiologies variées. Celles-ci allant du mode de vie et des facteurs physiopathologiques et pharmacologiques favorisant les troubles cardio-métaboliques, à la symptomatologie psychiatrique. Nous aborderons ces étiologies dans la deuxième partie.

Enfin, nous étudierons dans une troisième partie en quoi les défauts dans la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie participent également à cette mortalité. Nous verrons également quelles réponses ont été données face au problème du risque cardiovasculaire et de l'inégalité des soins. Enfin, nous étudierons quelques perspectives pour une meilleure prise en charge de ce risque, adaptées aux nombreuses problématiques des patients suivis pour une schizophrénie

Partie I : Schizophrénie et mortalité due aux maladies cardiovasculaires

A. La schizophrénie

La schizophrénie est un trouble psychiatrique grave, une maladie chronique ayant un impact fonctionnel majeur chez l'individu atteint. Les domaines impactés sont multiples, tels que la qualité de vie, l'activité sociale ou professionnelle. En outre, les patients souffrant de schizophrénie voient également leur espérance de vie réduite par rapport à la population générale.

Sa nosographie a été initialement décrite par Kraepelin à la fin du 19^{ème} siècle. Le terme de schizophrénie (venant du grec skhizein, « scission » ; et phren, « esprit »), est apparu en 1911 avec Bleuler.

L'expression clinique de la schizophrénie est décrite comme hétérogène. En effet, même si certains éléments peuvent être évocateurs, aucun élément clinique n'est suffisamment spécifique pour faire le diagnostic. Il s'agit d'une maladie chronique, l'observation dans le temps de symptômes évocateurs permet de faire le diagnostic de schizophrénie et de distinguer la symptomatologie de troubles psychotiques aigus secondaires ou d'autres pathologies telles que le trouble bipolaire ou schizo-affectif par exemple.

La schizophrénie a une symptomatologie pouvant être divisée en :

- Symptômes positifs : on y trouve le délire, dit paranoïde dans la schizophrénie, peu structuré, le thème peut être par exemple la persécution, l'influence, la mégalomanie, l'hypochondrie, le délire mystique.

Les hallucinations, le plus souvent auditives. Elles sont souvent acoustico-verbales. Les hallucinations peuvent également être visuelles, cénesthésiques, olfactives.

On trouve également des manifestations telles que le syndrome d'influence ou l'automatisme mental.

- Symptômes négatifs : à l'origine d'une importante incapacité fonctionnelle, d'un impact important sur la qualité de vie et associés à une évolution péjorative de la maladie. Ils sont résistants aux traitements médicamenteux. On trouve une altération de la capacité d'initiation, de la motivation. On peut donc observer une apathie, un apragmatisme pouvant aller jusqu'à l'incurie. Une altération sur le plan affectif, on trouve ainsi une certaine froideur affective, une anhédonie, un isolement, une perte de la capacité d'empathie ou d'expression des émotions, un retrait social.
- La désorganisation : elle peut atteindre la pensée, le langage, le comportement et les affects. On y observe donc un trouble du cours de la pensée, marquée par une incohérence, une pensée diffluite, illogique, des barrages. Le langage peut ainsi être incohérent, on peut observer des troubles tels qu'un néologisme ou un paralogisme par exemple.

Enfin, de manière moins spécifique, la schizophrénie s'accompagne fréquemment de troubles neurocognitifs. Il s'agit le plus couramment de troubles mnésiques (surtout la mémoire de travail et à long terme), des troubles de l'attention, et des troubles des fonctions exécutives (à savoir l'ensemble des processus cognitifs dirigés vers la réalisation d'un but).

Le mode d'entrée dans la schizophrénie peut être aigu ou progressif. Le début de la maladie peut se manifester par un épisode aigu, qui peut être délirant, ou avec des troubles du comportement ou un passage à l'acte. L'apparition de la maladie peut au contraire être progressive, avec l'apparition d'idées délirantes, d'une bizarrerie, ou l'évolution de troubles cognitifs avec typiquement un impact professionnel ou dans les études.

L'évolution de la maladie est tout aussi variable. Il s'agit d'une maladie chronique nécessitant un suivi et un traitement au long cours, son évolution peut être émaillée de décompensations. Cependant cela peut être compatible avec une certaine autonomie, une qualité de vie et une réinsertion sociale et professionnelle. L'évolution peut aussi aller vers un état plus déficitaire, une prédominance des symptômes

négatifs, une institutionnalisation du patient. L'évolution dépend alors du patient, ainsi que du suivi et de l'accompagnement qui seront mis en place [40].

Sur le plan physiopathologique, le rôle d'une anomalie dans la neurotransmission dopaminergique a été établi, surtout dans la symptomatologie positive, mais ce modèle n'explique pas à lui seul toute la symptomatologie de la maladie. De plus, il peut être retrouvé dans d'autres pathologies psychiatriques. Une anomalie glutamatergique a aussi été identifiée et serait responsable en partie de l'altération de fonctions cognitives.

Il s'agit d'une pathologie dont l'étiologie précise n'a toujours pas été identifiée, même s'il a été montré que les facteurs génétiques et environnementaux contribuent au développement de la maladie.

La contribution de facteurs génétiques à la maladie est établie. L'hérédité est un facteur de risque important pour l'apparition de la maladie. Ce facteur ne se limite pas à un gène précis impliqué mais à l'association de nombreux gènes. Certains des gènes identifiés sont impliqués dans la neurotransmission dopaminergique ou glutamatergique. Enfin, des anomalies communes avec d'autres pathologies psychiatriques telles que le trouble bipolaire ou le TDAH ont été mises en évidence. De même que certains variants génétiques suggèrent des phénomènes immunitaires ou inflammatoires communs avec des maladies cardiovasculaires.

C'est également l'association de facteurs environnementaux qui favorise le développement d'une schizophrénie. Des facteurs socio-économiques, psychosociaux, la consommation de cannabis à l'adolescence par exemple ont été identifiés, mais également des causes neurodéveloppementales liées à la grossesse [80].

La schizophrénie est donc une maladie à la présentation clinique et aux étiologies complexes. C'est également le cas de l'évolution de cette maladie, pouvant aboutir à la dépendance ou au handicap, mais également à une réduction de l'espérance de vie par rapport à la population générale.

B. Epidémiologie

1. Schizophrénie

En France, une étude de 2014, de Gourier-Frery et al, estime à 3,7 pour mille habitants le nombre de patients pris en charge pour troubles psychotiques en établissement psychiatrique, dont 62% pour une schizophrénie. Elle estime également à 4,6 pour mille le nombre de patients en ALD pour troubles psychotiques dont 45% pour schizophrénie. Les prévalences sont deux fois plus élevées chez l'homme. La prévalence est maximale entre 30 et 45 ans chez les hommes (8,8 pour mille de taux de suivi en établissement psychiatrique), entre 40 et 60 ans chez les femmes (5,1 de taux de suivi). Cependant les données de cette étude concernent seulement les personnes prises en charge [43].

En 2018 l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) dépendant du ministère de la santé, estimait à 98 000 le nombre de patient schizophrènes et atteints de troubles délirants pris en charge [3].

Une revue systématique sur l'épidémiologie de la schizophrénie en 2018, de Charlson et al, a estimé la prévalence ponctuelle globale standardisée selon l'âge de la schizophrénie en 2016 à 0,28% (95% UI: 0,24-0,31). Le pic de prévalence se trouve à l'âge de 40 ans, il n'y a pas de différence observable en fonction du sexe. Les taux de prévalence ponctuelle normalisés selon l'âge ne varient pas beaucoup d'un pays ou d'une région à l'autre. Cette étude estime le nombre de cas de schizophrénie dans le monde à 20,9 millions en 2016. Les cas prévalents sont passés de 13,1 (IC 95% : 11,6-14,8) millions de cas en 1990, à 20,9 (IC 95%:18,5-23,4) millions de cas en 2016 [17].

Une autre revue systématique, de McGrath et al en 2008, estime l'incidence à 15,2 pour 100 000 (IC 90% :7,7-43,0). En trouvant une différence significative entre hommes et femmes avec un risque relatif calculé à 1,4 (IC 90% :0,9 :2,4) [69].

2. Mortalité dans la schizophrénie

La mortalité prématurée associée à la schizophrénie est connue depuis la première moitié du 20^{ème} siècle. Les trois premières études de mortalité, réalisées aux Etats Unis en 1934, en Norvège en 1936 et en Suède en 1942 avait déjà mis en évidence une surmortalité liée à la schizophrénie, même si les causes ainsi que le contexte étaient largement différents [13].

L'étude de la mortalité dans la schizophrénie a beaucoup évolué depuis, car les différentes problématiques, les changements dans les prises en charge psychiatriques, la perception de la schizophrénie dans la société ont beaucoup changé durant le vingtième siècle. En effet la psychiatrie s'est dirigée vers un décloisonnement, devenant plus axée sur la réhabilitation et la réinsertion. L'évolution des traitements est également à prendre en compte avec la disparition de certaines « thérapies » et l'apparition des neuroleptiques, puis des antipsychotiques de deuxième génération [13].

Les problèmes de santé publiques ont également évolué. Par exemple, la tuberculose a été l'une des principales causes de mortalité dans les hôpitaux chez les patients souffrant de schizophrénie dans la première moitié du vingtième siècle [13].

a. Mortalité

De nombreuses études montrent une surmortalité chez les patients souffrant de schizophrénie par rapport à la population générale et les autres troubles psychiatriques, dont les causes sont diverses.

Un risque de mortalité plus élevé a été démontré par plusieurs études. La méta analyse de Walker et al en 2015, avait estimé un risque relatif de 2,22 (IC95% :2,12-2,33) pour les personnes souffrant de troubles mentaux par rapport à la population générale, concernant toutes les causes de mortalité. Plus précisément pour les psychoses, il était de 2,54 (IC95% :2,35-2,75). Le risque relatif était plus élevé que pour les troubles de l'humeur. La diminution de l'espérance de vie variait entre 1,4 et 32 ans selon les études. Le risque attribuable à la population était de 1,3% pour la schizophrénie pour

toutes les causes de décès. Ces résultats ont été obtenus à partir d'études réalisées dans 29 pays ou régions [113].

Une étude de cohorte de 2015 sur la mortalité de la schizophrénie aux Etats unis, par Olfson et al, a estimé un SMR (standardized mortality ratio, ou indice de mortalité standardisé) à 3,7 (IC95% :3,7-3,7) toutes causes confondues. Donc plus de 3,5 fois plus de risque de décès que dans la population générale durant la période d'étude [78].

Plus précisément en France, une publication du bulletin d'épidémiologie hebdomadaire de 2017 porte sur la mortalité des personnes souffrant de troubles mentaux. Cette analyse se base sur des données de l'INSERM concernant les certificats médicaux de décès survenus entre 2000 et 2013. Les troubles mentaux étaient présents dans 10,3% des décès. Le taux de mortalité standardisé concernant tous les types de troubles mentaux était de 100,5 pour 100 000 habitants. L'âge moyen au décès était de 59,8 ans pour la schizophrénie, contre 76,2 ans pour les décès sans troubles mentaux. L'âge moyen au décès était plus bas que pour les autres troubles mentaux [46]. Une autre étude française de 2008, de Loas et al, porte sur une cohorte de 150 patients schizophrènes suivis sur une période de 10 à 14 ans. Le taux absolu de mortalité était de 16,67% (25 personnes décédées). Le taux théorique de mortalité a été calculé à 28,76 pour mille, et trois fois plus élevé que la population générale [67].

Une surmortalité chez les patients souffrant de schizophrénie est ainsi mise en évidence, avec un risque de mortalité entre 2 et 3 fois supérieur par rapport à la population générale [67-113], voir plus pour certaines études [78].

La diminution de l'espérance de vie permet de mieux appréhender cette surmortalité. La revue de littérature de Laursen et al en 2014, indiquait une diminution de l'espérance de vie chez les patients souffrant de schizophrénie par rapport à celle de la population générale, de 10 à 25 ans selon les études. Ces résultats ont été obtenus à partir d'études réalisées dans plusieurs régions et pays européens principalement scandinaves, et d'une étude israélienne [64].

Une revue systématique plus récente de 2017, de Hjorthoj et al, concernant des études réalisées dans de nombreux pays (sauf Amérique du Sud) a mis en évidence une perte

d'espérance de vie de 13 à 15 ans pour la schizophrénie. Pour une moyenne pondérée globale d'années potentielles de vie perdues à 14,5 années (IC95% :11,2-17,8). La moyenne pondérée globale d'espérance de vie est estimée à 62,6 années (IC95% :59,0-56,2) [51]. Il est à souligner que cette étude indique une différence régionale concernant la mortalité de la schizophrénie. Les données sur l'espérance de vie diffèrent peu entre l'Europe, l'Amérique du Nord et l'Australie. Elle est plus basse en Asie (Taiwan). L'étude réalisée en Afrique (Ethiopie) présente les espérances de vie les plus basses [51].

Les différentes études réalisées diffèrent sur plusieurs points. Tout d'abord concernant la situation géographique, les pays concernés où les analyses de données de santé publiques ou les études de cohortes sont réalisées peuvent différer sur la mortalité, sur le système de santé, la modernité des soins ou les politiques de santé mises en place. Ensuite en fonction des études elles même, la population étudiée ou la méthodologie employée peuvent être différentes. On peut ainsi observer des résultats très variés selon les études.

Cependant les résultats convergent vers les mêmes conclusions. Une augmentation du risque de mortalité est objectivée. On observe surtout une diminution de l'espérance de vie, dont l'estimation peut varier fortement selon les études comme nous l'avons vu précédemment, mais qui pourrait se rapprocher d'une perte moyenne de 14,5 années selon les études les plus récentes [51]

Afin de déterminer les causes de cette mortalité prématurée, il est intéressant de se pencher sur les causes de décès chez les personnes atteintes de schizophrénie.

b. Causes de mortalité

D'après les résultats de plusieurs études et méta-analyses portant sur les causes de mortalité que nous allons voir, les causes de mortalité les plus fréquentes dans la schizophrénie sont les pathologies somatiques, surtout les maladies respiratoires, les cancers et les maladies cardiovasculaires. On retrouve également les causes non naturelles, les suicides principalement, mais également les causes accidentelles souvent liées aux addictions.

Parmi les causes non naturelles pour commencer, le suicide est effectivement l'une des causes les plus fréquentes de décès chez les personnes souffrant de schizophrénie.

Une méta-analyse de Brown en 1997 avait identifié les suicides comme principale cause de décès chez les patients souffrant de schizophrénie, avec un SMR (standardized mortality ratio, ou indice de mortalité standardisé) à 838 (IC95% :784-894) [13].

Dans l'étude de Olfson et al en 2015, les causes non somatiques étaient fréquemment retrouvées comme cause de décès, en particulier le suicide avec un SMR de 3,9 (IC95% :3,8-4,1) et une grande proportion de décès accidentels liés surtout à des consommations de substances (dont l'alcool) avec un SMR à 4,8 (IC95% :4,6-4,9) [78].

La mortalité pour des causes somatiques semblent également plus importante chez les personnes souffrant de schizophrénie.

La méta-analyse de Brown retrouvait en 1997 pour les causes naturelles un SMR à 134 (IC95% :131-137), toutes pathologies confondues, représentant 59% des décès [13].

Dans l'étude de Olfson et al, chez les patients souffrant de schizophrénie aux Etats Unis, le taux de mortalité le plus élevé est celui des maladies cardiovasculaires à 403,2 pour 100 000 personnes par an, le SMR est de 3,6 (IC95% :3,5-3,6).

On peut y compter également les maladies respiratoires : la bronchopneumopathie chronique obstructive possède le SMR le plus élevé à 9,9 (IC95% :9,6-10,2), la grippe et la pneumonie ont un SMR à 7,0 (IC95% :6,7-7,4). Les complications liées au diabète sont associées à un SMR à 4,2 (IC95% :4,0-4,3). Les cancers ont un important taux de mortalité brut à 200,5 pour 100 000 personnes par an, pour un SMR plus faible.

L'augmentation de la mortalité, et en particulier des maladies cardiovasculaires, était retrouvée dans les deux sexes, les différentes tranches d'âge et ethnies [78].

En Europe, une étude hollandaise de 2019, de de Mooij et al, sur une cohorte de 322 patients atteints de troubles mentaux retrouve une prédominance des maladies cardiovasculaires dans les causes de mortalité avec 31,4% des décès (35 décès sur

une période de suivi de 6 ans) [28]. Concernant les pathologies somatiques chroniques, l'étude de cohorte de Laursen en 2011 au Danemark montrait un MRR (mortality rate ratio, rapport de taux de mortalité) à 4,64 (IC95% :4,21-5,10) pour les décès de mort naturelle, après ajustement sur les maladies somatiques [63].

La revue systématique de Saha et al en 2007 sur la mortalité dans la schizophrénie avait déjà mis en évidence le rôle des pathologies somatiques, le risque accru de mortalité liée aux maladies cardiovasculaires. Le SMR, toutes causes de mortalité confondues, était de 2,58 (IC90% :1,18-5,76). Le SMR des maladies cardiovasculaires était de 1,79 (IC90% :1,11-3,60) [90].

Plus précisément en France, dans l'étude de cohorte de Loas et al, sur les 25 sujets décédés durant la période de suivi, sept décès étaient dus à une pathologie cardiovasculaire. Huit suicides ont été observés. Le taux absolu de mortalité par suicide a été calculé à 6,98% [67].

L'étude publiée par le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, concernant les troubles mentaux (schizophrénie, troubles de l'humeur, troubles névrotiques, troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives) porte sur les certificats de décès. Concernant les décès des personnes souffrant de troubles mentaux, la principale cause de décès était les causes cardiovasculaires, représentant 27,3% de ces décès. Les deux autres causes les plus fréquentes étaient les cancers (18,1) et les suicides (11,1%). Cependant ces résultats ne concernent pas spécifiquement la schizophrénie [46].

c. Pathologies somatiques dans la schizophrénie

Il est important de préciser que les patients souffrant de schizophrénie sont plus à risque de développer des pathologies somatiques que le reste de la population.

L'étude de Laursen de 2011 montrait une incidence plus élevée pour 18 maladies chroniques somatiques chez les patients ayant une schizophrénie [63].

Cela est illustré dans l'étude de Smith et al [92], où les patients schizophrènes sont plus susceptibles d'avoir une comorbidité somatique que les individus non schizophrènes, avec un odds ratio (OR) à 1,21 (IC95% :1,16-1,27), puis à 1,37 pour deux comorbidités et 1,19 pour trois comorbidités ou plus.

Dans cette étude, certaines comorbidités avaient une prévalence plus élevée chez les patients souffrant de schizophrénie que chez les patients non schizophrènes. Dans la schizophrénie, les taux de diabète (9%), de bronchopneumopathie chronique obstructive (6%) et de douleur chronique (13,8%) étaient plus élevés que la population témoin ou ces taux étaient de 5,2%, 3,1% et 8,8%. C'est également le cas des hépatites virales, avec un OR à 3,98 (IC95% :2,81-5,64), de la constipation avec un OR à 3,24 (IC95% :3,0-4,49), et de la maladie de Parkinson avec un OR à 3,07 (IC95% :2,42-3,88), ces deux dernières pouvant de plus être secondaires aux traitements antipsychotiques.

Pourtant, ce n'était pas le cas des pathologies cardiovasculaires, avec un OR à 0,62 (IC95% :0,51-0,73) pour la fibrillation auriculaire, 0,71 (IC95% :0,67-0,76) pour l'hypertension, 0,75 (IC95% :0,61-0,71) pour les maladies coronariennes, et enfin 0,83 (IC95% :0,71-0,97) pour les maladies vasculaires périphériques [92]. Ces résultats sont contraires à ce que d'autres études avaient mis en évidence [115]. Ceci est souligné dans cet article, avec l'hypothèse d'un sous diagnostic. Les causes de ce possible sous diagnostic seront abordées ultérieurement.

Le risque de maladies cardiovasculaires chez les patients souffrant de schizophrénie a également été étudié. Une méta-analyse plus récente de 2017, de Correll et al, montre que les troubles mentaux sévères comme la schizophrénie, les troubles bipolaires et les états dépressifs majeurs sont associés à un risque accru de maladie cardiovasculaire. La prévalence des maladies cardiovasculaires était de 9,9% (IC95% :7,4-13,3) pour les troubles mentaux sévères. Le risque était plus élevé que dans la population témoin avec un OR à 1,53 (IC95% :1,27-1,83). Les patients présentant une schizophrénie avaient une prévalence à 11,8% (IC à 95%: 7,1 à 19,0) pour les maladies cardiovasculaires, avec un HR (hazard ratio) de 1,95 (IC95% :1,41-2,70), et un risque de maladies coronariennes et vasculaires cérébrales [21].

Nous nous intéresserons à la mortalité cardiovasculaire, pour en déterminer les étiologies et les facteurs de risque liés à la schizophrénie.

3. Mortalité due aux maladies cardiovasculaires

Il est établi que les pathologies cardiovasculaires ont une place importante dans la surmortalité dans la schizophrénie. Certaines études se concentrent sur le rôle des maladies et des facteurs cardiovasculaires, pour le quantifier et en déterminer les étiologies.

En 2017, l'étude de cohorte de Westman et al [115], basée sur les registres médicaux nationaux en Suède sur une période de 24 ans a mis en évidence la surmortalité cardiovasculaire chez les patients souffrant de schizophrénie.

La mortalité secondaire aux maladies cardiovasculaires est trois fois plus élevée que la population générale, avec un MRR (mortality rate ratio, rapport de taux de mortalité) à 2,80 (IC95% :2,73-2,88). La mortalité est plus élevée pour les différents types de causes cardiovasculaires étudiées :

- Maladies coronariennes (dont l'infarctus du myocarde) avec un MRR à 2,83 (IC95% :2,73-2,94)
- Infarctus du myocarde : 2,62 (IC95% :2,49-2,75)
- Maladie cérébrovasculaires : 2,40 (IC95% :2,25-2,55)
- Insuffisance cardiaque : 3,25 (IC95% :2,94-3,60)
- Arythmies cardiaques : 2,06 (IC95% :1,75-2,43)

Pourtant certaines études ou méta-analyses avaient conclu à des taux de morbidité inférieurs des maladies cardiovasculaires chez les personnes ayant une schizophrénie par rapport à la population générale [27,92].

Un sous diagnostic de ces pathologies avait été évoqué dans l'étude de Smith [92]. L'étude de cohorte de Westman montrait que les fréquences d'hospitalisation pour des maladies cardiovasculaires chez les patients schizophrènes n'étaient pas les mêmes

que pour la population générale. Montrant que les hospitalisations pour maladies coronariennes étaient moins fréquentes chez les patients schizophrènes avec un ARR (admission rate ratio, rapport de taux d'admission) à 0,88(IC95% :0,83-0,94), au contraire des maladies vasculaires cérébrales avec un ARR à 1,25 (IC95% :1,17-1,33) [115].

En conclusion, les pathologies dites naturelles occupent une place importante dans les causes de décès, avec les suicides et les causes accidentelles (en particulier liées aux toxiques). Concernant les décès pour causes naturelles, la mortalité des pathologies cardiovasculaires est bien plus élevée chez les patients souffrant de schizophrénie, estimée entre 2,5 à 3 fois celle de la population générale dans les études citées précédemment.

Concernant les causes de cette mortalité, nous avons déjà vu que la schizophrénie était associée à un risque accru de comorbidité somatique. Les patients ayant une schizophrénie ont un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires.

Il est donc intéressant d'étudier les différents facteurs de risque cardiovasculaire, pour identifier les causes de la fréquence des maladies cardiovasculaires dans la schizophrénie.

4. Facteurs de risque cardiovasculaires dans la schizophrénie

Nous allons étudier l'épidémiologie dans la schizophrénie des différents facteurs de risque cardiovasculaire, à savoir le tabagisme, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète, l'obésité. Nous verrons également d'autres paramètres tels que le sexe et l'âge.

a. Tabagisme

Le tabagisme est l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire, et la première cause de mortalité évitable.

Nous avons déjà vu les multiples pathologies qui sont des causes de décès prématurés chez les patients souffrant de schizophrénie. Parmi elles, les cancers et les maladies respiratoires, telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive, sont largement favorisés par le tabagisme. Le tabagisme est particulièrement lié aux maladies cardiovasculaires dans la schizophrénie, l'augmentation du risque coronarien qu'il favorise est donc à prendre en compte dans les raisons de la surmortalité [29]

Concernant la schizophrénie en France dans une analyse de 2007 de Dervaux et al, 66 à 67% des patients sont fumeurs contre 30% des sujets dans la population générale. La consommation de tabac est plus importante chez les patients hospitalisés, et d'avantage dans la schizophrénie. Les patients ayant une schizophrénie consommeraient en moyenne de 22 à 27 cigarettes par jour. La consommation de tabac est un facteur de mortalité prématurée, surtout en lien avec les maladies cardiovasculaires [29].

Une étude plus récente, de 2017, de Prochaska et al, estime que la prévalence du tabagisme chez les patients atteints de troubles mentaux est 2 à 3 fois supérieure à celle de la population générale aux Etats unis, en Australie et au Royaume Uni. La prévalence est la plus forte chez les patients schizophrènes. Aux Etats Unis, les personnes souffrant de troubles psychiatriques et une addiction tabagique meurent prématurément, en moyenne de 25 ans [85].

b. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) se définit comme une pression artérielle mesurée à 14/9mmHg et persistant dans le temps.

L'HTA est fréquente chez les patients souffrant de schizophrénie. Dans la méta-analyse de Mitchell en 2013, le taux d'HTA est estimé à 38,7% (IC95% :35,6-41,9) chez les patients schizophrènes [74].

c. Diabète

Le diabète de type 2 est un important facteur de risque cardiovasculaire, il multiplie par deux le risque de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral (AVC) [107].

Dans la méta-analyse de Vancampfort et al, le risque relatif de diabète de type 2 était de 2,04 (IC95% :1,69-2,49) chez les patients schizophrènes par rapport à la population témoin [107]. La proportion de patients souffrant de diabète est plus élevée dans la schizophrénie. Dans une étude américaine sur des patients souffrant de schizophrénie, de Annamalai et al en 2017, le taux de diabète était plus élevé chez les patients schizophrènes, à 23,9%, contre 12,2% dans la population témoin, l'odds ratio a été calculé à 2,42 (IC95% :1,75-3,36) [5].

Nous avons déjà évoqué l'étude de 2015 sur la mortalité dans la schizophrénie qui avait identifié le diabète comme une cause fréquente de décès dans la schizophrénie avec un SMR à 4,2 [78].

Le diabète peut être favorisé par le mode de vie surtout et par les traitements antipsychotiques, mais certaines études ont mis en évidence une prédisposition au diabète dans la schizophrénie [49,87], dont les causes seront abordées ultérieurement.

Enfin, l'association entre le diabète de type 1 et la schizophrénie peut s'accompagner de complications dans l'évolution de ces deux maladies. En 2018, Goueslard et al ont démontré que les patients pris en charge pour un diabète de type 1 et présentant des antécédents d'hospitalisation pour une schizophrénie, présentaient un risque plus important de réhospitalisation. En effet les patients présentant une schizophrénie étaient plus à risque d'être réhospitalisé pour des complications de leur diabète de type 1 avec un odds ratio (OR) de 3,21 (IC95% :1,99-5,20) pour l'hypoglycémie, un OR de 7,01 (IC95% :3,53-13,90) pour l'hyperglycémie, un OR de 2,01 (IC95% :1,49-2,70) pour l'acidocétose et de 3,17 (IC95% :1,90-5,27) pour les comas. Ils présentaient aussi un risque beaucoup plus important d'hospitalisation pour tentative de suicide, avec un OR de 12,15 (IC95% :8,49-12,38) [42].

d. Surpoids et obésité

L'obésité est plus fréquente dans la schizophrénie que dans la population générale, elle est favorisée par des habitudes de vie, avec de mauvais régimes alimentaires et le manque d'activité physique. Elle est également associée à des prédispositions génétiques, des troubles endocriniens ou des troubles liés à certains marqueurs inflammatoires [87].

Dans l'étude de Annamalai et al, dans le groupe de patients présentant une schizophrénie, l'IMC moyen était de 32, et supérieur à celui de la population témoin, ou l'IMC était en moyenne de 28. La proportion de patients atteints d'obésité était plus élevée, la schizophrénie était considérée comme un facteur de risque d'obésité avec un OR de 3,25 (IC95% :2,47-4,29) [5].

De plus, la prise de poids peut être observée chez les patients sous traitement antipsychotique [93].

e. Dyslipidémies

La schizophrénie peut être associée à une perturbation du métabolisme lipidique, avec principalement une hypertriglycémie, une hypercholestérolémie, une fréquence de l'obésité abdominale. La diminution du cholestérol HDL est aussi à prendre en compte. Les dyslipidémies favorisent l'obésité et le risque de développer une maladie cardiovasculaire [74,82].

Le mode de vie sédentaire et le régime alimentaire souvent délétère pour la santé sont en partie responsables des dyslipidémies. Il y a aussi un rôle important des antipsychotiques, en particulier la clozapine et l'olanzapine, sur la prise de poids et les troubles du métabolisme glucidique et lipidique. Il a été découvert que ces anomalies du métabolisme peuvent être également liées à la physiopathologie de la schizophrénie, en particulier les réactions inflammatoires [82].

Dans la méta-analyse de Mitchell et al en 2013, le taux d'hypertriglycémie chez les patients schizophrènes était de 39,3% (IC95% :35,0-43,6), le taux de patients avec le cholestérol HDL bas était de 42,6% (IC95% :39,3-46,0) [74].

f. Notion de syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est fréquemment rencontré chez les patients souffrant de schizophrénie. Il est favorisé par le mode de vie, surtout une mauvaise alimentation et le manque d'activité physique, le tabagisme, des facteurs génétiques et les traitements médicamenteux (antipsychotique de deuxième génération surtout). [82,87]

Il se définit par trois facteurs parmi les suivants (définition de l'ATP III) [74] :

- Une obésité abdominale avec un tour de taille de 102cm pour les hommes, 88cm pour les femmes
- Une tension artérielle supérieure ou égale à 130/85mmHg
- Un taux d'HDL cholestérol inférieur à 0,4g/l pour les hommes 0,5g/l pour les femmes
- Une hypertriglycéridémie supérieure à 1,5 g/l
- Une glycémie à jeun supérieure à 1,10 g/l.

Le syndrome métabolique multiplie le risque de diabète, de maladie coronarienne et d'AVC. [74]

Dans la revue systématique de Mitchell et al en 2013, la prévalence globale du syndrome métabolique (sur les critères ATP III) est de 32,8% (IC95% :30,0-35,7). La prévalence varie selon les régions étudiées [74].

Nous verrons ultérieurement l'influence des traitements antipsychotiques.

g. Notion de risque cardiovasculaire global

On peut estimer le risque cardio-vasculaire grâce à des échelles comme le score de Framingham.

En France, dans une étude publiée en 2019, Abidi et al ont étudié le risque cardiovasculaire chez des patients souffrant de schizophrénie hospitalisés au CHU de Saint-Etienne, avec les scores Framingham et SCORE. Calculé avec SCORE, le risque cardiovasculaire était de 1,77% chez les hommes, de 0,51% chez les femmes.

Le risque de décès de cause cardiovasculaire sur 10 ans était faible chez 71% des patients, modéré pour 20%, et élevé pour 9% des patients.

Le score de Framingham quant à lui évaluait un risque de 5,53% chez les hommes, de 2,62% chez les femmes [1].

Chez les patients souffrant de schizophrénie, ces scores présentent un inconvénient. Les résultats sur l'estimation du risque vasculaire peuvent varier selon le score employé. Cela est montré dans l'étude de Berry et al, mettant en évidence des résultats très différents entre les échelles Framingham, QRISK3 et PRIMROSE [11].

h. Différence homme/femme

Les taux de mortalité sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes, pour les différentes causes étudiées, du suicide aux pathologies somatiques [78]. Dans l'étude de Hjorthoj et al, le nombre d'années potentielles de vie perdues était de 15,8 années (IC95% :13,7-17,9) chez les hommes contre 13 années (IC95% :10,8-15,2) chez les femmes, pour une espérance de vie moyenne de 59,3 ans pour les hommes contre 66,8 pour les femmes dans la schizophrénie [51].

En l'occurrence la mortalité dans la schizophrénie est plus élevée chez les hommes pour les maladies cardiovasculaires [78,115], avec dans l'étude de Westman et al, un MRR (mortality rate ratio) à 3,09 (IC95% :2,98-3,21) chez les hommes contre 2,54 (IC95% :2,44-2,64) pour les femmes. La mortalité était plus importante chez les hommes pour toutes les pathologies cardiovasculaires étudiées [115].

Les hommes ont plus de risque d'avoir des comorbidités somatiques que les femmes [92].

Cela est visible également pour les facteurs de risque cardiovasculaire. Chez les patients souffrant de schizophrénie, la consommation de tabac est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, à 71% contre 44% [29].

Pour le syndrome métabolique en revanche, il n'a pas été trouvé de différence significative dans la méta-analyse de Mitchell et al, où le taux est de 34,8% dans les deux groupes [74].

i. Age

L'âge peut également être pris en compte dans l'analyse des facteurs de risque cardiovasculaires. En effet, les taux de la mortalité des maladies cardiovasculaires chez les schizophrènes étaient plus élevés chez les patients de moins de 59 ans, dans l'étude de Westman et al [115], concluant que la mortalité de cause cardiovasculaire survient plus tôt dans la schizophrénie. Il est à noter que le fait que la schizophrénie est associée avec une réduction de l'espérance de vie, une surmortalité toutes causes confondues, réduit les chances de contracter certaines maladies à un âge avancé.

En conclusion de cette première partie, la schizophrénie est associée à un risque de mortalité accru, toutes causes confondues. On observe en particulier une prédisposition aux maladies cardiovasculaires chez les patients souffrant de schizophrénie, responsable d'une surmortalité et d'une diminution de l'espérance de vie. Les patients schizophrènes sont plus exposés aux facteurs de risque cardiovasculaires que la population générale.

Nous allons à présent étudier les étiologies du risque cardiovasculaire accru dans la schizophrénie.

Nous aborderons ensuite la question de la prise en charge, pour déterminer quels facteurs dans les systèmes de soin peuvent favoriser la mortalité due aux maladies cardiovasculaires. Cette problématique est déjà connue et a fait l'objet de plusieurs études, il est donc intéressant d'étudier les mesures d'évaluation, de prévention et de traitement, recommandées ou appliquées devant cette problématique.

Partie II : Cause de l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients souffrant de schizophrénie

La physiopathologie et les facteurs prédisposant à la schizophrénie, peuvent être communs aux maladies cardiovasculaires. Certains comportements caractéristiques de la schizophrénie peuvent être responsables de modes de vie ou d'attitudes envers les soins pouvant favoriser le risque cardiovasculaire. Enfin, on peut trouver des perturbations du métabolisme lipidique, glucidique, des troubles endocriniens et les altérations à l'électrocardiogramme, secondaires aux traitements antipsychotiques.

Plusieurs études ont identifié les étiologies de la surmortalité pour les maladies cardiovasculaires [39,64,67,87], ainsi les plus fréquemment rencontrées sont :

- Les facteurs génétiques et les mécanismes physiopathologiques communs entre la schizophrénie et les maladies cardiovasculaires
- Le mode de vie : tabagisme, autres addictions, manque d'activité physique, mauvais régime alimentaire
- Pharmacologique : traitement antipsychotique, syndrome métabolique, observance aux traitements médicamenteux
- Les déficits et les difficultés dans la demande de soin de la part des patients, liés à la maladie

Certaines études évoquent une moins bonne prise en charge que pour la population générale, avec un défaut d'accès aux soins pour les patients souffrant de schizophrénie et une tendance au retard diagnostique. Cette cause sera étudiée dans la partie III.

Il a été observé une fréquence du risque cardiovasculaire chez de jeunes patients à leur première prise en charge en psychiatrie et lors des premières années d'évolution de la maladie, ainsi que le risque de mortalité, multiplié par 9 par rapport à la population générale [39]. C'est également le cas des autres paramètres cardiovasculaires, dont des perturbations de la glycémie plus fréquentes par rapport aux individus non schizophrènes du même âge, et une fréquence plus élevée de syndromes métaboliques [87].

Cela laisse sous-entendre d'après plusieurs études [34,39,87], que les traitements médicamenteux et les défauts dans la prise en charge ne sont pas les seuls responsables du risque cardiovasculaire, même si leur rôle est important.

Des facteurs intrinsèques à la schizophrénie, sur le plan physiopathologique et comportemental, sont donc également responsables.

Nous allons voir les différentes étiologies évoquées dans cette partie.

A. Mode de vie

1. Tabagisme

Nous avons vu précédemment que la prévalence du tabagisme était plus élevée chez les patients souffrant de schizophrénie.

Il est établi que la consommation de tabac est associée à une diminution de l'espérance de vie et à un risque accru de mortalité, dont une grande part sur le plan cardiovasculaire. Le tabac participe au risque cardiovasculaire en aggravant l'inflammation, augmente l'oxydation du LDL cholestérol, participe au risque thrombotique, favorisant les coronaropathies et est associé à un risque accru d'infarctus du myocarde. De plus il entre en interaction avec les autres facteurs de risque cardiovasculaire qui sont fréquents chez les patients souffrant de schizophrénie, en particulier le syndrome métabolique. [29]

La schizophrénie et le statut socio-économique des patients sont un terrain favorisant les consommations de tabac. Premièrement, le faible niveau socio-économique favorise le tabagisme, en adéquation avec les troubles mentaux [85], sans oublier que le budget alloué aux cigarettes peut être élevé chez des patients qui sont déjà en état de précarité. Des études montrent chez les fumeurs une tendance à l'aggravation des symptômes psychiatriques (anxieux, dépressifs et psychotiques), cependant il a été

émis comme hypothèse une automédication, sous entendant que les patients fumeraient pour atténuer les symptômes anxieux et dépressifs [85].

Nous avons vu que la consommation de tabac est plus importante chez les patients souffrant de schizophrénie. La dépendance chez les patients schizophrènes est plus importante, avec une moyenne de 6 à 7 à l'échelle de Fagerström, et la manière de consommer est plus dommageable avec par exemple une inhalation plus profonde de la fumée [29].

On observe finalement une prédisposition au tabagisme dans la schizophrénie, 90% des patients auraient commencé à fumer avant les premiers troubles psychotiques, et donc avant la première prise en charge psychiatrique et avant le traitement antipsychotique [29].

Il existe une hypothèse génétique pouvant favoriser la schizophrénie et les troubles addictifs [101]

Dans le milieu hospitalier, le tabac occupe toujours une place importante dans la vie quotidienne des services, ainsi que dans le cadre de soin. La consommation de tabac peut aussi être favorisée, en partie seulement, par des incitations à la consommation plus nombreuses entre patients et par l'ennui.

Il a également été observé que le tabagisme est très fréquemment associé à d'autres addictions dans la schizophrénie [29], l'alcool principalement, mais également les drogues, surtout le cannabis. On peut souligner la part de la mortalité dans la schizophrénie liée à l'abus de substance, déjà évoquée dans le chapitre sur les causes de mortalité.

2. Autres addictions

Outre le tabagisme, une majorité de patients schizophrènes ont des comorbidités addictives [101]. La gravité de ces pathologies addictives peut être mise en corrélation avec la gravité des pathologies psychiatriques.

Nous verrons surtout ici les complications liées à l'usage d'alcool et de cannabis qui sont les addictions les plus fréquentes après le tabac [101].

a. Alcool

La dépendance, mais surtout l'abus d'alcool sont fréquents chez les patients souffrant de schizophrénie [101]

En plus des effets nocifs sur le plan neurologique et hépatique, ainsi que la mortalité secondaire aux cancers et aux accidents ou intoxications liés à l'abus de substance, l'alcool a un effet délétère cardiovasculaire.

Les études réalisées restent partagées sur les effets de l'alcool sur le risque cardiovasculaire. Ainsi, certaines études concluent à un effet protecteur de l'alcool pour des consommations faibles, en revanche pour les consommations excessives chroniques ou les alcoolisations massives, des risques de survenue d'AVC, d'infarctus, de cardiomyopathie, des troubles du métabolisme ont pu être montrés [83].

Il s'agit toutefois d'études sur la population générale. Les patients ayant une schizophrénie ont un risque cardiovasculaire accru et une vulnérabilité aux comorbidités addictives.

b. Cannabis

Le cannabis est la substance illicite la plus consommée dans le monde [44], mais également par les patients atteints de schizophrénie [101]. La schizophrénie et sa symptomatologie favorisent la consommation de cannabis, plusieurs hypothèses ont été avancées. Les patients consommeraient par automédication, visant à atténuer les symptômes psychotiques et anxieux, et améliorer l'humeur et le sommeil. Parallèlement, le cannabis induit une vulnérabilité à la schizophrénie ainsi qu'aux symptômes psychotiques [101].

Le cannabis est également associé à un risque cardiovasculaire. L'étude de Goyal et al résume les effets étudiés. Le cannabis induit un risque d'arythmie, en particulier de fibrillation auriculaire. Certaines études montrent également un risque augmenté de

syndrome coronarien aigue et d'infarctus du myocarde. Les AVC ischémiques pourraient être plus fréquents [44].

3. Activité physique

Un mode de vie sédentaire est principalement observé chez les patients présentant une schizophrénie. Ils pratiquent moins d'activités physique que la population générale. L'hospitalisation, en particulier longue, peut exacerber ce phénomène [87]. Les patients ayant une schizophrénie ont également une diminution des capacités physiques et cardiorespiratoires [104].

Plusieurs obstacles à l'activité physique ont été mis en évidence. Les symptômes de la schizophrénie, à savoir le délire ou les symptômes négatifs aboutissent à un apragmatisme, un état anxieux ou dépressif, peu propices à la motivation pour une activité physique. Le manque de contacts sociaux et l'anxiété sociale ont également été identifiés comme une difficulté. Les traitements médicamenteux, souvent sédatifs, ou favorisant la prise de poids, peuvent être un frein à l'effort physique et à la motivation. Le tabagisme et le surpoids participent à réduire les capacités physiques et respiratoires. [104]

L'activité physique apporte un bénéfice sur le plan cardiovasculaire. Elle améliore les capacités cardiorespiratoires, favorise la perte de poids, elle est un facteur protecteur contre le syndrome métabolique et l'insulino-résistance [104]. Le manque d'activité physique participe à réduire l'espérance de vie, et au développement du syndrome métabolique et des maladies cardiovasculaires [87].

4. Régime alimentaire

Nous avons vu que les patients souffrant de schizophrénie étaient plus à risque de diabète, de dyslipidémie, d'hypertension et d'obésité. Concernant le mode de vie, le

régime alimentaire a donc une place importante dans le risque cardiovasculaire, en interaction avec les autres facteurs, et favorisant le syndrome métabolique. La schizophrénie est associée à un mode de vie sédentaire et fréquemment à une situation de difficulté socio-économique voire de précarité, ne favorisant pas une alimentation équilibrée.

Ainsi les patients schizophrènes ont tendance à avoir une alimentation plus calorique, plus riche en acides gras saturés, avec moins d'acides gras insaturés, et pauvre en fibres et en fruits [31]. Très souvent associée avec le tabagisme et la sédentarité.

Cette alimentation peut favoriser de haut taux de marqueurs de l'inflammation dans le sang [31], dont nous verrons ultérieurement les effets cardiovasculaires. Elle est impliquée dans le développement du syndrome métabolique en association avec le tabagisme, la sédentarité et les traitements antipsychotiques. On peut dire que l'alimentation participe avec ces autres facteurs à la prise de poids [64].

Les causes de cette alimentation restent peu claires. Comme nous le verrons plus tard l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, souvent retrouvée dans la schizophrénie, peut influencer le métabolisme des lipides et la régulation de la glycémie, mais également la prise alimentaire. Les symptômes négatifs de la schizophrénie peuvent avoir un impact sur l'alimentation, les aliments gras ou sucrés étant plus facilement accessibles.

C'est aussi en interaction avec les traitements médicamenteux, principalement les antipsychotiques de deuxième génération, que l'alimentation induit une prise de poids et une anormale répartition des graisses, et provoque des troubles du métabolisme lipidique et de régulation de la glycémie [31,64,93]. Mais il a également été démontré que les comportements alimentaires et les mécanismes physiopathologiques de la schizophrénie agissent sur le métabolisme y compris en l'absence de traitement, avec des études montrant des perturbations métaboliques chez de jeunes patients n'ayant jamais reçu de traitement antipsychotique [5,39].

On peut conclure que le mode de vie des patients souffrant de schizophrénie, à savoir le tabagisme, le manque d'activité physique et l'alimentation malsaine, contribue de manière significative au risque de maladies cardiovasculaires. Toutefois ces différents

comportements sont en partie seulement responsables du risque cardiovasculaire accru, agissant en interaction, entre eux et avec des facteurs biologiques prédisposant au syndrome métabolique que nous allons voir. Ce mode de vie délétère est lui-même favorisé par la symptomatologie de la schizophrénie.

Il apparaît également devant l'étude du mode de vie et les données de la littérature, que le traitement médicamenteux de la schizophrénie participe avec toutes ces étiologies à la fréquence du syndrome métabolique et du risque cardiovasculaire plus élevé chez les patients schizophrènes.

B. Facteurs biologiques

Les mécanismes et étiologies de la schizophrénie sont difficiles à définir car ils sont nombreux, interagissant et s'associant entre eux, expliquant une multitude de facteurs prédisposants et d'expressions cliniques. Certains ont tout de même été identifiés et étudiés, parmi eux se trouvent des facteurs susceptibles d'augmenter la vulnérabilité aux maladies cardiovasculaires. Ces mécanismes partagés par la schizophrénie et les pathologies cardiovasculaires résumés par plusieurs études [27,34,82,87] sont principalement métaboliques, endocriniens et inflammatoires.

1. Génétique

Nous avons déjà évoqué la mise en évidence de facteurs génétiques communs entre la schizophrénie et les maladies cardiovasculaires. De nombreux loci génétiques ont été identifiés mais l'action des facteurs génétiques sur la maladie et les risques cardiovasculaires est le plus souvent inexplicée. Cependant, il apparaît que ces facteurs favorisent des mécanismes physiopathologiques communs entre la schizophrénie, le syndrome métabolique et les maladies cardiovasculaire [82,87].

2. Perturbations métaboliques et endocriniennes

La perturbation du bilan lipidique et la dérégulation de la glycémie observées dans la schizophrénie sont secondaires à plusieurs mécanismes.

Les neurotransmetteurs impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie, en particulier la dopamine, ont également une action périphérique. Ils agissent sur les cellules beta du pancréas et donc sur la production d'insuline. Il y a également une action sur les adipocytes. Une dysfonction au niveau des systèmes dopaminergique ou sérotoninergique peut donc entraîner une tendance à l'hyperglycémie et une résistance à l'insuline, ainsi qu'à des anomalies du métabolisme et du stockage des lipides et de la répartition des graisses aboutissant à des dyslipidémies et à une obésité abdominale. [87]

Il a également été découvert une implication de l'axe hypothalamo-hypophysaire, dont une dérégulation de l'activité est présente dans la schizophrénie et les pathologies cardiovasculaires. En effet, on a pu observer une hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans la schizophrénie, qui serait en lien avec un état de stress et de vulnérabilité chez les patients psychotiques [18,82,87]. Ce dysfonctionnement est responsable d'un taux élevé de cortisol selon certaines études [18], qui serait plus fréquent chez les patients schizophrènes au premier épisode ou les patients à « ultra-haut risque de psychose ». L'hypercortisolisme peut être responsable de décompensation psychiatrique, et même de symptômes psychotiques [24], la maladie de Cushing et les traitement corticoïdes peuvent être associés à des symptômes psychotiques [18,24].

Le cortisol peut également être responsable d'une hausse du risque cardiovasculaire en favorisant le relargage d'acide gras et donc les dyslipidémies, mais également la synthèse de glucose par le foie. Il participe aussi à une répartition anormale des graisses. Il a un effet hypertenseur et sur la rétention hydrosodée. Le cortisol participe également à la formation de l'athérome, l'hypercortisolisme a été identifié comme un facteur de risque de maladie coronarienne [27].

3. Rôle des mécanismes inflammatoires

Les mécanismes inflammatoires seraient également impliqués dans le développement de la schizophrénie. Un état d'inflammation chronique a pu être observé chez les patients souffrant de schizophrénie, avec une augmentation des marqueurs proinflammatoires, en particulier les cytokines [27,49]. Cette inflammation est alors à la base d'un certain nombre de réactions aboutissant à terme à un risque de syndrome métabolique ou de maladies athéromateuses [49]

Les cytokines peuvent être impliquées dans les processus inflammatoires et auto-immuns au sein du système nerveux central, en lien avec la microglie (le système immunitaire du système nerveux central), pouvant y causer les lésions potentiellement responsables de la schizophrénie. Une potentielle perturbation de la neurotransmission glutamatergique a également été observée. Un certain nombre d'études tendent ainsi à montrer le rôle de processus auto-immuns dans le système nerveux central parmi les étiologies de la maladie [49,76], avec une implication étudiée de l'immunité maternelle et des infections prénatales. Alors, une seconde activation du système immunitaire à l'occasion d'un « stress », comme une infection ou une décompensation métabolique, serait responsable de dysfonctionnements cérébraux à l'origine des symptômes psychotiques [49].

D'autre part, une production plus élevée de cytokines peut être présente en cas d'obésité, car elles sont synthétisées alors par le tissu adipeux [49]. L'inflammation joue également un rôle dans le développement de maladies cardiovasculaires comme les maladies coronariennes, en favorisant l'athérosclérose [27].

Concernant d'autres marqueurs de l'inflammation, le TNF alpha, l'interleukine 6 (une cytokine) sont fréquemment retrouvés à des taux significativement élevés chez les patients ayant une schizophrénie chronique, la CRP (C réactive protein) est fréquemment élevée pour des symptomatologies psychotiques plus graves. Ces trois marqueurs peuvent avoir un rôle dans le syndrome métabolique, dont la résistance à l'insuline [49], témoignant du rôle de l'inflammation à la fois dans la schizophrénie et le risque cardiovasculaire.

L'inflammation pourrait donc intervenir dans le développement des deux maladies, et peut donc être liée au risque cardiovasculaire dans la schizophrénie.

4. Atteinte du système nerveux végétatif

Le système nerveux végétatif a une action entre autres sur le rythme cardiaque et la pression artérielle. Outre le fait que le stress et donc l'hyperactivité du système nerveux sympathique favorise l'hypertension et la survenue de maladie coronarienne, il a été observé dans les troubles mentaux, dont la schizophrénie, une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque. [27]

Tous ces mécanismes biologiques évoqués d'augmentation du risque cardiovasculaire en lien avec la schizophrénie, sont potentialisés par les traitements antipsychotiques. Cela est souligné dans l'étude de Henderson et al [49], les traitements antipsychotiques ont des effets secondaires pouvant favoriser les perturbations métaboliques, parfois en adéquation avec certains des mécanismes décrits précédemment.

De plus, ces phénomènes biologiques sont aggravés par le mode de vie de ces patients, lui-même propice au développement de maladies cardiovasculaires.

C. Pharmacologie

Le traitement médicamenteux occupe une place très importante dans la prise en charge de la schizophrénie. Cette prise en charge est complexe, car outre le problème de la stabilisation des symptômes, les traitements antipsychotiques peuvent être associés à des effets secondaires, parfois lourds, dont l'impact sur l'observance et surtout sur l'état de santé est à prendre en compte. Parmi ces effets secondaires les plus problématiques se trouvent le risque cardiovasculaire.

1. Les antipsychotiques

Les antipsychotiques sont indiqués dans le traitement des symptômes aigus et chroniques des troubles psychotiques, dans l'agitation, dans les troubles du

comportement chez l'adolescent, parfois dans les troubles du comportement du sujet âgé, mais également comme thymorégulateur ou en complément d'un traitement antidépresseur. Leur utilisation est en augmentation, en France 1,3% de la population en aurait déjà reçu [99].

Les antipsychotiques sont apparus en 1954 avec la chlorpromazine. Cette classe de traitement, initialement appelée neuroleptique, était définie sur cinq critères : la création d'un état d'indifférence psychomotrice, une action sur les états d'excitation et d'agitation, une action sur les troubles psychotiques aigus et chroniques, la présence de syndromes extrapyramidaux ou neurovégétatifs, et une action sous corticale dominante. Le mode d'action de ces traitements est un blocage au niveau des récepteurs dopaminergiques D2. Cette action explique aussi les effets secondaires neurologiques prédominants de ces traitements neuroleptiques, à type de syndrome extrapyramidal surtout. Cette action est également responsable de troubles cognitifs. On peut également retrouver une hyperprolactinémie. Ils ont aussi un effet anticholinergique [70].

L'halopéridol, la cyamémazine, le zuclophentixol ou la loxapine par exemples, encore fréquemment utilisés à ce jour, font partie de ces antipsychotiques.

La deuxième génération d'antipsychotiques dits atypiques s'est développée dans les années 80, après l'apparition de la clozapine dans les années 70 et son retrait temporaire du marché. On y trouve, par exemple, la risperidone, l'olanzapine, l'aripiprazole, la quétiapine. Ces traitements se caractérisent par un mode d'action différent des premiers antipsychotiques, avec moins d'effets extrapyramidaux, en principe moins de dégradation cognitive, une action sur les symptômes négatifs et un effet thérapeutique antidélirant et anti-hallucinatoire. L'action est un antagonisme dopaminergique (récepteurs D2), ou un agonisme partiel pour l'aripiprazole, et un antagonisme sérotoninergique (récepteurs 5-HT2A) principalement. Cela s'accompagne en fonction des molécules par une action sur d'autres types de récepteurs [70].

Si les symptômes neurologiques sont moins marqués, d'autres effets secondaires prédominent. Ils sont surtout métaboliques, et caractérisés par un risque cardiovasculaire plus important, dépendant de la molécule utilisée et de son mode d'action.

- Clozapine : cette molécule a, en plus de l'effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques (D1, D2 et D4) et sérotoninergiques, un effet surtout antihistaminergique et anticholinergique [70,94,120]
- Risperidone : L'action antagoniste D2 est dominante, avec le blocage des récepteurs sérotoninergiques (5-HT₂, A et C), et une action bloquante sur les récepteurs alpha1 (adrénergiques) [70,94]
- Olanzapine : blocage des récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{2A} et C) et dopaminergique D2, et un effet antihistaminique [70,94]
- Quetiapine : blocage des récepteurs dopaminergiques D2 et surtout, en fonction des posologies, un blocage des récepteurs sérotoninergique (5-HT_{2A}) et noradrénergiques [70,94]
- Aripiprazole : agoniste partielle dopaminergique en fonction des taux de dopamine, c'est un régulateur dopaminergique [70,94]

On observera donc des effets secondaires différents en fonction du mode d'action de la molécule.

Il est donc intéressant d'étudier l'impact des antipsychotiques classiques et de deuxième génération sur la surmortalité, en particulier cardiovasculaire.

2. Mortalité sous antipsychotiques

Les antipsychotiques pourraient en partie être impliqués dans la surmortalité dans la schizophrénie.

Ils peuvent être impliqués dans plusieurs causes de mort subite. Ainsi l'étude de Vaillat et al recense différentes causes de mortalité dans la schizophrénie, associée potentiellement aux traitements antipsychotiques. On y trouve la mort subite cardiovasculaire liée principalement aux arythmies liées surtout à l'allongement du QTc à l'électrocardiogramme. Les antipsychotiques favorisent aussi les crises d'épilepsie. La clozapine serait associée à un risque cinq fois plus élevé d'embolie pulmonaire, qui serait la deuxième cause de mortalité chez les patients sous clozapine. Les phénothiazines pourraient être à risque de troubles de la déglutition par hypertonie des muscles pharyngés favorisant les fausses routes, l'halopéridol serait à risque de dyskinésie respiratoire entraînant des asphyxies. Les antipsychotiques peuvent favoriser les syndromes occlusifs. Cette étude émet toutefois des réserves, les morts subites restant rares sous antipsychotiques, et sont à mettre également en rapport avec les nombreux facteurs de risque propres à la schizophrénie [106].

Une méta-analyse de 2017, de Vermeulen et al, montrait que la mortalité toutes causes confondues était plus élevée chez les patients en l'absence de traitement antipsychotique que chez les patients traités. Cela pourrait être expliqué par l'hypothèse que les patients non traités seraient moins stabilisés et donc plus à risque de mort non naturelle, surtout par suicide, et moins apte à demander des soins. D'autre part ces résultats peuvent aussi suggérer, en lien avec le chapitre précédent, que les traitements ne sont pas la seule cause de mortalité [111].

Ceci est relevé par une étude de cohorte de 2015, de Torniainen et al, sur la mortalité chez les patients, montrant une mortalité toutes causes confondues, et une mortalité par cause cardiovasculaire, plus élevées chez les patients sans antipsychotiques et sous haute exposition aux antipsychotiques. Un lien de causalité direct entre les antipsychotiques et la mortalité dans la schizophrénie n'est donc pas établi [103].

Toutefois, il ne faut pas négliger le risque lié aux effets secondaires de certains traitements dont l'évolution pourrait constituer en effet un risque vital, par exemple pour la clozapine et l'agranulocytose, nécessitant un suivi régulier. C'est également le cas des effets sur le risque cardiovasculaire.

Nous avons vu précédemment que le risque accru de maladies cardiovasculaires dans la schizophrénie était responsable d'une mortalité plus importante et d'une diminution de l'espérance de vie. Nous pouvons donc nous focaliser plutôt sur les facteurs de risques cardiovasculaires associés aux effets secondaires de ces traitements.

3. Effets secondaires connus des traitements antipsychotiques et risque cardiovasculaire

a. Effets secondaires des antipsychotiques

Les effets secondaires des antipsychotiques sont variés et différent selon la molécule utilisée.

Concernant les antipsychotiques « typiques », nous avons déjà vu que les effets secondaires étaient plus fréquemment extrapyramidaux, dus à leur mécanisme d'action par blocage des récepteurs D2. Par ce mode d'action dans l'hypophyse, ils sont aussi fréquemment à l'origine d'une hyperprolactinémie. Ils peuvent également être responsables d'une aggravation du syndrome déficitaire en bloquant les récepteurs D2 dans les zones mésocorticales et mésolimbiques. Leur effet anticholinergique, se manifeste par la constipation, la rétention urinaire, la sécheresse buccale, les troubles visuelles. Le blocage des récepteurs adrénergiques alpha 1 cause également une hypotension orthostatique. [70,94] Cependant l'importance et la proportion des différentes actions, et donc des effets secondaires, dépendent de la classe thérapeutique.

Les antipsychotiques de deuxième génération ont également une action de blocage des récepteurs dopaminergiques, mais entraînant moins d'effets neurologiques. Ils entraînent moins d'effets secondaires extrapyramidaux, mais peuvent favoriser les troubles du métabolisme, le surpoids, les troubles du rythme cardiaque, par d'autres modes d'actions. Les neurotransmetteurs ciblés sont multiples et variables selon les

différents antipsychotiques, expliquant des effets thérapeutiques, mais aussi des effets secondaires variés [70,94].

Le blocage des récepteurs histaminergiques peut entraîner une sédation importante et une prise de poids. Cet effet est principalement retrouvé chez la clozapine et l'olanzapine, il se retrouve aussi plus modérément dans la risperidone ou la quetiapine par exemple. Il se retrouve également à degrés divers dans le mode d'action de certains antipsychotiques typiques, comme la cyamemazine [70,94].

Les autres mécanismes par lesquels les antipsychotiques induisent des troubles métaboliques sont moins bien connus, certaines hypothèses ont tout de même été émises.

La dopamine favoriserait la prise alimentaire, et aurait une action sur les cellules beta du pancreas et donc sur la production d'insuline [82,87]. Les antipsychotiques de deuxième génération surtout ont une action, dont les mécanismes sont multiples, sur les cellules beta des ilots pancréatiques, le foie et les réserves de glycogène périphériques. Cela a un impact sur la sécrétion d'insuline et donc sur la régulation glycémique et la résistance à l'insuline [45].

Les antipsychotiques de deuxième génération ont pu montrer d'après certaines études un effet direct sur les dyslipidémies, en favorisant la lipogenèse [49].

Les antipsychotiques peuvent favoriser le stress oxydatif, et ainsi l'inflammation, dont nous avons déjà vu le lien avec la schizophrénie et l'impact sur le plan cardiovasculaire, surtout sur le syndrome métabolique [49].

Enfin, les antipsychotiques agissent sur le système nerveux végétatif [82], influençant entre autres le rythme cardiaque, et ainsi le risque d'hypertension artérielle et d'altération de l'adaptabilité cardiaque à l'effort, en plus des perturbations endocriniennes. L'effet anticholinergique de certains antipsychotiques peut être responsable d'une inhibition de la sécrétion d'insuline par blocage des récepteurs muscariniques M3 au niveau du pancréas [94].

b. Observation du risque cardiovasculaire sous traitement antipsychotique

Plusieurs études évoquent l'influence des antipsychotiques sur le risque cardiovasculaire [34,74,82,87,111], avec le mode de vie et les facteurs de risque liés à la maladie vus précédemment.

- **Prise de poids**

La prise de poids induite par le traitement antipsychotique est connue. Une méta-analyse de 2016 porte sur le traitement antipsychotique lors d'un premier épisode. Elle montrait que le traitement antipsychotique induisait une prise de poids moyenne de 3,22kg et une augmentation moyenne de 1,4 points d'IMC à court terme, et de 5,30kg et 1,86 points d'IMC à long terme (défini pour un traitement de plus de 12 semaines) [100].

La prise de poids induite par les antipsychotiques est potentialisée par le mode de vie caractérisé par une alimentation malsaine et un manque d'activité. On peut aussi souligner que la sédation et la prise de poids sont des freins à l'activité physique. Toutefois une influence des antipsychotiques sur la prise alimentaire et l'alimentation malsaine n'a pas été démontrée, y compris pour les traitements les plus à risque de prise de poids [31].

La prise de poids est plus fréquente chez les patients traités par antipsychotiques de deuxième génération [45,121].

Nous avons vu que par leur action anti-histaminergique, la clozapine et l'olanzapine étaient les molécules les plus susceptibles de provoquer une prise de poids et de favoriser l'obésité. Une méta-analyse de 2018, montre une prise de poids plus importante pour l'olanzapine, où la probabilité d'une prise de poids excessive (définie comme supérieure à 7% du poids initial) était de 12,7% (IC95% :6,2-20), plus élevée que la risperidone et la paliperidone. Le gain de poids était également plus fort et aggravé par les augmentations de dose [93].

Concernant la clozapine, une revue systématique de 2015 rappelle l'association entre ce traitement et la prise de poids, et un risque de syndrome métabolique et de maladies cardiovasculaires [116].

La clozapine et l'olanzapine sont les antipsychotiques aux effets les plus importants sur le métabolisme, et leur effet sur la prise de poids s'accompagne de dyslipidémie et de trouble de la glycémie [45].

La prise de poids peut être également secondaire aux troubles du métabolisme lipidique et de la régulation de la glycémie, ces deux facteurs ayant une influence sur la répartition des graisses. L'obésité est de son côté également un facteur de risque de diabète et de dyslipidémie.

- **Diabète, insulino-résistance**

Nous avons déjà vu que la schizophrénie est associée à un risque accru de diabète et d'obésité. La question de l'influence des antipsychotiques s'est donc posée dans plusieurs études.

Une augmentation de la prévalence du diabète de type 2 a pu être observée chez des patients sous antipsychotiques de deuxième génération, en particulier chez de jeunes patients n'ayant jamais reçu d'antipsychotiques auparavant. Les traitements les plus à risque étaient l'olanzapine et la clozapine. Plusieurs études ont montré une résistance à l'insuline, avec une insulino-résistance plus élevée, chez des patients traités par olanzapine, ne présentant pas initialement de trouble glycémique. Ce risque métabolique est également observé pour les antipsychotiques typiques [45]. L'incidence du diabète sous antipsychotiques de deuxième génération a été estimée entre 18 et 21 pour mille personnes-année dans une étude de 2013 [20]. L'étude de Zhang et al ne montre pas de différence significative entre antipsychotiques de première ou de deuxième génération concernant les troubles de la glycémie [121].

Une étude de 2017 sur la prévalence du diabète et de l'obésité dans la schizophrénie ne montrait pas de différence significative sur la survenue d'un diabète en fonction de la présence ou non d'un traitement antipsychotique, concluant qu'il ne s'agissait pas du seul facteur de risque [5].

Nous pouvons rappeler qu'il existe une prédisposition au diabète dans la schizophrénie. La revue de littérature de Grajales et al indique une tendance à

l'augmentation de la glycémie et des taux d'insuline chez des patients au premier épisode psychotique n'ayant jamais reçu de traitement antipsychotique [45].

Il est important de rappeler que le métabolisme du glucose et l'action de l'insuline ont un rôle central, intervenant également dans la synthèse et le métabolisme des lipides, ainsi que dans le stockage dans le tissu adipeux.

- **Dyslipidémie**

La dyslipidémie est fréquemment retrouvée avec les troubles de la glycémie et la prise de poids. Ainsi, une augmentation de la triglycéridémie, une augmentation des taux de cholestérol total et de lipoprotéines de basse densité, donc de dyslipidémie, ont été observées chez des patients sous olanzapine, associées à une prise de poids significative [45]. Cela est également associé à des troubles de l'insuline et de la régulation glycémique.

Les antipsychotiques de deuxième génération sont plus à risque de troubles métaboliques que les antipsychotiques typiques [4,121]. Dans la méta-analyse de Zhang et al, les antipsychotiques de deuxième génération avaient induit une augmentation des triglycérides et du cholestérol total légèrement supérieure à celle des antipsychotiques typiques [121].

Une étude de 2019 montrait une augmentation significative des triglycérides et des lipoprotéines de très basse densité pour l'olanzapine, la quetiapine et la risperidone après 6 semaines de traitement pour des patients qui ne présentaient initialement pas de syndrome métabolique [58].

- **Syndrome métabolique**

Les différents résultats étudiés ne sont pas à interpréter séparément, nous avons vu précédemment que le métabolisme des lipides, la régulation de la glycémie et la répartition des graisses sont en étroite interaction. En outre, ils suggèrent une analyse du syndrome métabolique sous traitement antipsychotique.

L'étude de Mitchell et al montre une prévalence du syndrome métabolique plus élevée chez les patients sous antipsychotiques, avec un taux de 51,9 (IC95% :45,8-57,9) pour la clozapine contre 20,2% (IC95% :15,9-24,9) pour les patients non traités [74].

Grajales et al indiquent une vulnérabilité particulière chez les plus jeunes patients à développer des troubles métaboliques sous traitement [45].

Les antipsychotiques de deuxième génération sont les plus à risque de syndrome métabolique [121].

Les patients schizophrènes présentent un risque important de syndrome métabolique. Les résultats des différentes études vues précédemment montrent bien une implication du traitement antipsychotique. Mais cette action intervient dans un contexte de fragilité due à la maladie elle-même que le traitement antipsychotique va aggraver.

Au-delà des effets sur le métabolisme lipidique et glucidique, les traitements antipsychotiques sont aussi à risque de troubles de la fonction cardiaque, et de la régulation de la tension artérielle. Cela est en partie dû à un effet des traitements sur le système nerveux végétatif, dont l'autre impact est endocrinien, comme nous l'avons déjà évoqué.

- **Tension artérielle et rythme cardiaque**

L'hypertension ou les troubles de l'adaptabilité cardiaque peuvent survenir dans un contexte d'obésité et de troubles métaboliques favorisé par les antipsychotiques.

Un dysfonctionnement du système nerveux végétatif, peut être secondaire aux traitements antipsychotiques, principalement par leur action antagoniste sur les récepteurs cholinergiques et adrénergiques. Le système nerveux végétatif contrôlant entre autres le rythme cardiaque, la vasoconstriction des muscles lisses des vaisseaux sanguins, cela peut aboutir à un dysfonctionnement de la régulation de la pression artérielle [120].

Une altération de la variabilité de la fréquence cardiaque, qui est considérée comme un marqueur de dysfonctionnement du système nerveux autonome et un facteur de risque de maladie cardiovasculaire. Elle a pu être constatée sous traitement

antipsychotique, notamment sous clozapine [120]. Les antipsychotiques surtout de deuxième génération peuvent être responsables d'une tachycardie secondaire à cette altération de l'adaptabilité cardiaque, pour la clozapine par exemple [120]. Une étude sur l'olanzapine indique une altération de la variabilité de la fréquence cardiaque associée à la prise de poids [114].

L'hypertension artérielle a pu être observée chez des patients traités, principalement sous clozapine, olanzapine et ziprasidone, cet effet était moindre sous quetiapine et risperidone [2].

Une étude sur la clozapine, de Yuen et al, suspecte également un rôle de l'augmentation des catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine) dans le sang qui a pu être découverte chez ce traitement, et constitue aussi un risque d'insuffisance cardiaque [120].

Une hypotension orthostatique peut aussi survenir, elle fait partie des effets du blocage des récepteurs alpha-1 adrénergiques d'un bon nombre d'antipsychotiques [94]. Le réflexe sympathique d'augmentation de la fréquence cardiaque pour adapter la pression artérielle au changement de posture pouvant être altéré sous antipsychotique [120].

- **Allongement de l'intervalle QT**

L'allongement du QT à l'électrocardiogramme, qui est associé au risque de troubles du rythme parfois graves comme la torsade de pointe, a été observé chez les antipsychotiques typiques et ceux de deuxième génération. C'est l'un des effets secondaires les plus courants, et sa découverte a imposé des règles de surveillance.

Le seuil pathologique de l'intervalle QT corrigé est défini à 450 millisecondes pour les hommes, 470 pour les femmes. L'allongement du QT concerne de nombreux antipsychotiques sans distinction entre la première et deuxième génération. Les traitements les plus à risques sont dans l'ordre décroissant la ziprasidone, la quetiapine, la risperidone, l'olanzapine, l'haloperidol et la clozapine [95].

Cet effet impose une surveillance et un électrocardiogramme à l'instauration de traitements. Nous avons vu précédemment le manque de données sur une influence directe des antipsychotiques sur la mortalité dans la schizophrénie, cependant, il ne faut pas négliger le risque de mort subite liée aux arythmies cardiaques potentiellement causée par l'augmentation de l'intervalle QT à l'ECG qui est un effet secondaire des antipsychotiques [41].

Des études de 2013 sur les données de pharmacovigilance portent sur le risque torsadogène des antipsychotiques [84,86].

Pour la première, sur 7 ans, des cas d'arythmie avaient été signalés pour 37 antipsychotiques. La quetiapine, l'olanzapine et la clozapine avaient le plus grand nombre de cas signalés. Les odds ratio les plus remarquables concernaient l'amisulpride, l'olanzapine et la cyamemazine, pour des odds ratio respectifs à 43,94 (IC95% :22,82-84,60), 15,48 (IC95% :6,87-34,91) et 7,74 (IC95% :6,45-9,30) [84].

La seconde, sur 7 ans portant sur des données européennes, comptabilisait 35 antipsychotiques, en particulier l'amisulpride, la chlorpromazine, la clozapine, la cyamémazine, l'halopéridol, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone [86].

Toutefois, il est à noter que les antipsychotiques ne sont pas l'unique cause d'allongement de l'intervalle QT. L'étude de Trojak et al en 2009 démontre une association avec l'hypokaliémie, cette dernière apparaît être plus fréquente chez les patients souffrant de troubles psychiatriques. Cette étude portant sur des patients admis en service de psychiatrie a montré un intervalle QT moyen significativement plus élevé chez les patients présentant une hypokaliémie, avec une moyenne de 423ms (+/-40ms), par rapport aux patients sans hypokaliémie pour lesquelles la moyenne de l'intervalle QT était de 408ms (+/-). Une association avec le sexe féminin était aussi mise en évidence [109].

En conclusion, les antipsychotiques participent au risque cardiovasculaire par des effets secondaires augmentant le risque d'arythmie cardiaque, parfois en lien avec ceux favorisant les troubles du métabolisme.

Les antipsychotiques sont donc à risque de troubles métaboliques, de prise de poids et d'anomalie à l'électrocardiogramme. Devant l'augmentation du risque, on peut donc étudier l'effet des antipsychotiques sur l'incidence de pathologies cardiovasculaires.

c. Pathologies cardiovasculaires

Les troubles métaboliques, d'obésité et d'hypertension induits par les antipsychotiques sont susceptibles d'aggraver le risque d'athérome, et donc de maladie ischémique coronarienne, cérébrovasculaire ou d'artériopathie du membre inférieur.

Concernant le risque coronarien, plusieurs études ont montré une influence des antipsychotiques. Une étude de cohorte de 2016, de Liu et al, a montré un risque de survenue d'un syndrome coronarien aigu plus élevé sous antipsychotiques. Les antipsychotiques de première génération étaient associés à un risque relatif de 2,29 (IC95% :1,49-3,53). Concernant ceux de deuxième génération, seul l'aripiprazole avait un risque relatif significatif de 3,68 (IC95% :1,27-10,64) [66].

Une revue de 2017, de Barbui et al, concluait à un risque d'infarctus du myocarde (IDM) [8], cependant la méta-analyse de 2019 de Zivkovic et al ne montrait pas d'association entre l'IDM et le traitement antipsychotique. Pour les AVC en revanche, elle estimait un risque plus élevé sous antipsychotiques avec un HR (hazard ratio, rapport de risque) à 2,31 (IC95% :1,13-4,74) [123].

Une étude de cohorte de 2017, de Chen et al, montrait une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral concernant les antipsychotiques de deuxième génération, avec un risque relatif estimé à 1,45 (P=0,009), et suspectait les propriétés anti-histaminergiques de ces traitements parmi les mécanismes favorisant la survenue d'AVC [19].

Une étude de cohorte de 2016, de Hsu et al, sur le risque d'artériopathie périphérique dans la schizophrénie, montrait, en plus d'une incidence 1,26 fois plus forte dans la schizophrénie, un risque associé aux antipsychotiques de deuxième génération avec un HR à 1,28 (IC95% :1,14-1,44), plus élevé encore pour un traitement de moins d'un

an. Il s'élevait à 1,86 (IC95% :2,59) en cas d'association avec un antipsychotique typique [52].

Au-delà des troubles métaboliques, on trouve également un risque d'arythmie cardiaque, dont l'allongement du QT associé au traitement est un facteur de risque et un signe précurseur. Les évènements signalés allaient de la torsade de pointe à la tachycardie ou fibrillation ventriculaire, et à la mort subite [84,86].

Dans une étude de cohorte de 2015, de Wu et al, les antipsychotiques augmentaient de 1,5 fois le risque d'arythmie ventriculaire et de mort subite. Le risque était plus grand pour les antipsychotiques typiques, avec un OR à 1,66 (IC95% :1,43-1,91), que pour les atypiques avec un OR à 1,36(IC95% :1,20-1,54). Encore une fois, le risque était plus élevé pour les périodes courtes de traitement [117].

Pour Yuen et al, l'altération de la variabilité de la fréquence cardiaque secondaire aux effets de nombreux traitement peut être responsable de myocardite, d'insuffisance cardiaque et d'hypertrophie ventriculaire [120].

Les antipsychotiques, typiques ou atypiques, participent donc au risque cardiovasculaire, par de nombreuses actions sur le métabolisme et sur la fonction cardiaque. Ces traitements ont pu être identifiés comme un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires.

On peut donc conclure devant ces résultats que le traitement antipsychotique est bien associé à un risque cardiovasculaire accru. Cependant, ce risque ne repose pas entièrement sur les effets secondaires du traitement. Nous avons vu que certaines études montrent que le rôle du traitement est insuffisant pour expliquer la fragilité cardiovasculaire importante dans la schizophrénie. Le traitement semble donc potentialiser un facteur de risque secondaire à la maladie.

L'influence du traitement antipsychotique reste un facteur évitable du risque cardiovasculaire car accessible à la prévention et la surveillance, ainsi qu'aux

recommandations aux médecins prescripteurs. Il sera donc légitime de s'interroger sur la prise en charge ultérieurement.

4. Cas particuliers

a. Traitements injectables retard

Les traitements antipsychotiques à action prolongée, prescrits en injection musculaire retard, facilite la prise en charge chez les patients suivis pour une schizophrénie, surtout en termes d'observance médicamenteuse. Concernant les mêmes molécules que les traitements per os, la problématique des effets secondaires cardiométaboliques est toujours présente.

L'étude de Ventriglio et al compare le risque de syndrome métabolique entre les traitements per os et ceux à action prolongée. Des taux légèrement plus faibles de cholestérol et de triglycérides, des tours de taille moins important, un intervalle QT moins long à l'électrocardiogramme et des taux de prolactine moins élevés ont globalement été retrouvés sous antipsychotiques à action prolongée. Le risque de syndromes métabolique ne variait pas significativement en fonction de la présence d'un traitement per os ou à action prolongée. Les facteurs de risque étaient principalement la dose de traitement, l'âge et la présence d'un trouble schizoaffectif [110].

Une étude transversale de 2019, de Andor et al, chez des patients suivis pour une schizophrénie ou trouble schizo-affectif, mesure les effets des antipsychotiques en injection retard sur le risque cardiovasculaire, en fonction de la durée d'évolution de la maladie avant le traitement, et en fonction de la durée de traitement. L'évaluation se faisait par la mesure de la pression artérielle, le bilan sanguin à la recherche d'une perturbation métabolique, et à l'échographie cardiaque. Les deux traitements étudiés étaient la risperidone et l'olanzapine. Il n'y avait pas de différence significative pour la

tension artérielle. Concernant les perturbations métaboliques, seul l'IMC a augmenté avec la durée du traitement injectable. Les résultats à l'échographie cardiaque suggéraient que le traitement pouvait réduire le risque d'insuffisance myocardique, qui était plus fréquente en cas de plus longue période sans traitement [4].

Nous ne pouvons pas observer une différence majeure de risque cardiovasculaire concernant les traitements antipsychotiques à action prolongée par rapport aux traitements oraux. Toutefois, ils sont associés comme tout traitement antipsychotique à un plus haut risque cardiovasculaire, augmentant avec la dose. Ces traitements nécessitent donc comme les autres antipsychotiques une évaluation et une prescription prudente.

Il est important de noter que la tolérance de l'antipsychotique est évaluée, par traitement per os, avant la mise en place de l'injection musculaire retard. Nous pouvons préciser qu'une meilleure stabilisation des symptômes psychiatriques permet une meilleure gestion des risques cardiovasculaires.

b. Polymédication

Nous avons vu que chaque antipsychotique pouvait induire des effets secondaires métaboliques ou sur la fonction cardiaque. L'association de ces traitements est fréquente chez les patients suivis pour schizophrénie, souvent dans un contexte de résistance médicamenteuse ou de symptomatologie sévère. Elle pourrait aussi permettre en principe une réduction des effets secondaires, par une posologie de traitement inférieure à la monothérapie [55]. La problématique serait l'aggravation potentielle des effets secondaires en cas de certaines associations d'antipsychotiques. Le risque cardiovasculaire associé à cette polymédication a été étudié.

Une revue de littérature de 2017, de Jeon et al, a étudié les effets secondaires des antipsychotiques de deuxième génération et de leur prescription en polymédication. Les effets de la polymédication incluant la clozapine ont été étudiés, la clozapine étant fréquemment utilisée en cas de schizophrénie résistante au traitement. L'association

avec l'aripiprazole a été associé à une diminution des perturbations métaboliques dans plusieurs études. La polymédication antipsychotique était globalement associée un plus grand risque de syndrome extrapyramidal et d'hyperprolactinémie. Elle augmente également le risque de maladie cardiovasculaire et de syndrome métabolique [55]. Les résultats étaient contradictoires selon les études par rapport à une mortalité accrue.

A nouveau, les études réalisées sont contradictoires. Une revue systématique de 2018, de Ijaz et al, a étudié l'association de la polymédication d'antipsychotiques avec le risque de syndrome métabolique, mais n'avait pas conclu à un niveau de preuve suffisant des revues systématiques étudiées [53].

Nous avons vu que la prescription de tout antipsychotique comportait un risque d'allongement du QT à l'électrocardiogramme et de trouble du rythme. Sur ce plan, des précautions sont nécessaires pour l'association des antipsychotiques [94]. Celle-ci avait même fait temporairement l'objet d'une contre-indication par l'Afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) en 2001 pour le risque de torsade de pointe [41].

Enfin, les traitements antipsychotiques sont fréquemment associés à d'autres psychotropes.

5. Effets secondaires des autres traitements psychotropes

Les psychiatres peuvent être amenés à prescrire d'autres traitements que les antipsychotiques, dans un but de sédation, de gestion des troubles du comportement et de l'agressivité, d'anxiété et de troubles de l'humeur par exemple. Nous pouvons donc nous intéresser aux effets des thymorégulateurs, des antidépresseurs et des benzodiazépines sur le risque cardiovasculaire et la mortalité. Les effets cardiométaboliques des antipsychotiques, des antidépresseurs et des

thymorégulateurs sont résumés dans l'étude de Abosi et al [2], ces résultats ne concernent pas que la schizophrénie.

a. Thymorégulateurs

Les thymorégulateurs sont couramment prescrits en traitement adjuvant chez les patients schizophrènes, souvent en association avec les antipsychotiques, pour stabiliser l'humeur et les troubles du comportement.

Concernant les effets métaboliques, une prise de poids a pu être observée, principalement sous valproate et lithium. Le valproate est associé aux prises de poids les plus élevées. La carbamazépine et la lamotrigine ont moins d'effet. Le lithium et le valproate pourraient avoir une action inhibitrice sur la leptine, une hormone régulant la prise alimentaire. Avec la prise de poids, une dyslipidémie a été mise en évidence, avec surtout une hypertriglycémie, en particulier sous valproate, mais sans augmentation du cholestérol, pour lequel une diminution a pu être observée. Une résistance à l'insuline et une tendance au diabète de type 2 sont associés à ces anomalies. Une hypertension artérielle a été observée chez des patients sous valproate. Enfin le lithium, en favorisant l'hypothyroïdie, peut être responsable de trouble du métabolisme lipidique et de prise de poids [2].

En ce qui concerne l'association fréquente du valproate ou du lithium avec les antipsychotiques chez les patients schizophrènes, une étude de 2016, de Vincenzi et al, en étudie les effets métaboliques. En cas de traitement avec les antipsychotiques de deuxième génération, il n'a pas été observé sous valproate ou lithium une augmentation significative de la glycémie, mais une diminution de la sensibilité à l'insuline. L'IMC était également plus élevé, mais pas de manière significative sur le plan statistique, mais les auteurs préconisent tout de même une surveillance [112]. Les résultats sont donc moins évocateurs pour l'association de ses traitements que pour leur utilisation individuelle.

b. Antidépresseurs

Une prise de poids a été observée sous amitriptyline, mirtazapine et nortriptyline surtout. Les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ont été associés à une hypercholestérolémie, ainsi que la mirtazapine. Une augmentation de la glycémie a été observé sous antidépresseurs tricycliques. Enfin, la venlafaxine, la duloxetine et les antidépresseurs tricycliques favorisent une augmentation de la tension artérielle par leur action d'inhibition de la recapture de la noradrénaline [2]

c. Benzodiazépine

Les benzodiazépines ne sont pas associées à un risque cardiovasculaire. Les effets indésirables les plus fréquents sont, en plus de la sédation, une altération cognitive avec des troubles de la mémoire et de la concentration principalement, une dépendance. La dépendance qu'elles peuvent induire est problématique dans le contexte addictologique fréquemment observé dans la schizophrénie, d'autant plus que l'alcool majore leurs effets sédatifs. Enfin, les benzodiazépines peuvent être responsables d'une dépression respiratoire potentiellement mortelle quand elles sont associées, en surdosage, à des traitements dépresseurs du système nerveux central, dont certains antipsychotiques [70,94].

d. Mortalité cardiovasculaire liée à ces traitements

Les effets secondaires observés pour ces différents traitements et leur association fréquente avec les antipsychotiques, suggère qu'ils pourraient contribuer à la surmortalité de la schizophrénie. Dans une étude de 2016, de Tiihonen et al, les traitements antidépresseurs, comme les traitements antipsychotiques, n'ont pas été associés de manière significative et directe à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire, en revanche une mortalité plus élevée était associée aux benzodiazépines prescrites au long cours à hautes doses dans cette étude, mais les auteurs pondèrent ce résultat en concluant que la population sous benzodiazépines

au long cours serait à la base plus à risque de mortalité prématurée à cause de leur symptomatologie anxio-dépressive et de leurs comorbidités addictives [102].

Nous pouvons suspecter devant ses résultats que l'utilisation de ces différents traitements dans la schizophrénie ainsi que leur association au traitement antipsychotique peut contribuer au risque cardiovasculaire.

En conclusion, nous pouvons dire que le traitement antipsychotique participe à une augmentation du risque cardiovasculaire dans la schizophrénie. De plus, la plupart des effets secondaires font craindre un risque de mort subite. Cependant, le risque de maladie cardiovasculaire et de surmortalité est le résultat de la conjonction de nombreux facteurs de risque, dont fait partie le traitement médicamenteux. Toutefois, l'influence et le risque du traitement n'est pas à négliger, et reste une cause évitable de mortalité.

Le traitement chez les patients souffrant de schizophrénie pose donc une véritable question de bénéfice/risque. Nous pouvons dire que ce traitement repose sur un compromis entre une efficacité sur la symptomatologie psychotique et le risque d'effets secondaires. Nous avons vu que les patients non traités sont plus à risque de mortalité et de troubles cardio-métaboliques dans la schizophrénie. Cela peut faire sous-entendre que la schizophrénie symptomatique, non stabilisée et non traitée, pourrait être responsable d'une hausse de la mortalité et du risque cardiovasculaire, par des comportements à risque que nous avons déjà vu, mais également par une perte de perception des symptômes, ou par un manque d'adhésion aux soins proposés.

D. Symptomatologie de la schizophrénie

Nous avons déjà vu les comportements favorisant le risque cardiovasculaire chez les patients souffrant de schizophrénie. Nous allons étudier maintenant comment la symptomatologie de la schizophrénie participe à l'entretien du risque cardiovasculaire et à la mortalité accrue.

1. Impact de la schizophrénie sur la perception des symptômes physiques et des soins

Les troubles psychotiques se définissent par une altération importante de la perception de la réalité, et donc par expansion, de la perception du corps et des symptômes physiques. Une telle altération chez le patient souffrant de schizophrénie peut être responsable d'un retard diagnostique et d'un retard de soin, pouvant laisser par exemple une maladie cardiovasculaire évoluer à son compte et en aggraver le pronostic. Cela est d'autant plus problématique que les patients souffrant de schizophrénie sont plus à risque de développer la plupart des maladies somatiques, dont les maladies cardiovasculaires. Nous avons déjà vu que malgré l'augmentation du risque cardiovasculaire démontrée, certaines études avaient pu montrer un taux de diagnostic moins important des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de schizophrénie [92].

Nous avons vu que la symptomatologie de la schizophrénie se divise en symptômes positifs, négatifs et une désorganisation, ces différents types de symptômes peuvent être responsables d'une perception et d'une expression différentes des symptômes physiques. Parmi ces symptômes physiques, la perception de la douleur entre autres serait altérée dans la schizophrénie, ce qui est problématique dans le cas de maladie vasculaire par exemple où la douleur est un signe d'alerte important. De plus, cette symptomatologie peut fréquemment compliquer l'examen par le médecin.

a. Symptômes positifs

En raison de la symptomatologie positive, il est possible que la perception et l'interprétation des symptômes physiques puissent être parfois délirantes. De plus, une autre difficulté peut résulter de la coexistence avec d'éventuelles symptômes délirants, des hallucinations cénesthésiques ou une dysmorphophobie par exemple. Enfin, la méfiance ou la persécution retrouvées dans la plupart des états délirants pourraient constituer un frein à la demande de soin ou à l'alliance thérapeutique nécessaire à des soins efficaces.

Dans une étude de 2011, MonduitdeCaussade analyse la perception de la maladie somatique chez des patients souffrant de schizophrénie en fonction de la prédominance des symptômes positifs ou négatifs. Ainsi, les patients ayant des symptômes productifs présentent une altération de « l'insight de la maladie somatique », évoquent une origine exogène ou délirante à leurs symptômes physiques, et ont des vécus principalement délirants ou anxieux de leur maladie, avec une participation affective plus ou moins importante [75].

b. Symptômes négatifs

Les symptômes négatifs se caractérisent par un repli du patient. Ils ont surtout un impact important sur la motivation et l'initiation des actions, créant une apathie, défavorable à l'initiative et l'efficacité de la recherche d'aide ou de soin. De plus un certain détachement affectif par rapport aux symptômes ressentis peut également limiter la demande de soin.

Dans l'étude de Storch Jakobsen et al en 2019, les symptômes négatifs étaient associés à une moins bonne capacité cardiorespiratoire, une augmentation du tour de taille, de l'hémoglobine glyquée et de diminution du taux de cholestérol HDL [96].

Cependant dans l'étude de 2011 [75], les patients présentant une prédominance de symptômes négatifs, ayant un meilleur insight de la maladie somatique, étaient plus enclins à rechercher les soins, mais la maladie somatique avait moins d'impact sur le plan affectif.

c. Cas particulier de la perception de la douleur

L'évaluation de la douleur peut être problématique, même en dehors d'une pathologie psychiatrique. Elle pose une difficulté devant la subjectivité et la variabilité pour chaque individu. La douleur est l'un des symptômes les plus fréquemment exprimés et un motif de consultation récurrent. Concernant les pathologies cardiovasculaires, on la retrouve dans les maladies coronariennes ou vasculaires périphériques entre autres. La perception de la douleur a été étudiée comme altérée dans la schizophrénie [35,68,122], avec une augmentation du seuil de la douleur rapportée par plusieurs études. Il est même décrit parfois l'absence de douleur pour des affections médicales aiguës, en particulier de l'infarctus du myocarde où 18% des patients schizophrènes souffrant d'un infarctus se seraient plaint de douleur contre 90% des patients dans la population générale [68].

Une étude plus récente de Zhou et al en 2020, a montré une altération du traitement de l'information nociceptive d'après les résultats à l'EEG chez les patients atteints de schizophrénie par rapport à un groupe témoin. Les résultats à l'IRM (imagerie par résonance magnétique) fonctionnelle allaient dans le sens d'un « déficit spécifique des voies ascendantes et descendantes modulant le traitement de l'information nociceptive » [122].

Insistant sur le fait que la douleur possède d'importantes composantes affectives et cognitives ne pouvant se limiter aux seuils de douleur perçus expérimentalement, Engels et al ont réalisé une revue systématique sur la douleur clinique dans la schizophrénie. Ils ont montré que la prévalence était plus faible que celle de la population témoin et des autres troubles psychiatriques, l'intensité de la douleur était également plus faible, dans le cas de pathologies identifiées. Les causes évoquées par Engels et al sont multiples. Une diminution de la composante affective de la douleur pourrait être responsable d'une moins grande sensibilité à la douleur clinique. Ce défaut de perception de la composante affective de la douleur pourrait être dû à une altération du fonctionnement du lobe frontal, en particulier le cortex préfrontal. Le déclin cognitif parfois observé dans la schizophrénie pourrait être également responsable d'une altération de la perception et de l'expression de la douleur. La volonté de ne pas être hospitalisée ou traité a également été évoquée. D'autres études évoqueraient même un effet analgésique des traitements antipsychotiques [35].

Une modification de la perception de la maladie et des symptômes somatiques est donc induite par la symptomatologie de la schizophrénie. On peut supposer que cette symptomatologie et son influence sur la conscience de la maladie peuvent avoir un impact sur la prise en charge. La conscience des troubles étant nécessaire pour la demande de soins et pour la qualité du suivi.

2. Demande de soin chez les patients souffrant de schizophrénie

a. Demande de soin

Les symptômes de la schizophrénie peuvent avoir un impact sur la capacité et la motivation pour initier une demande de soin. Monduit de Caussade emploie le terme d' « anxiété mobilisatrice » dans son étude sur la perception de la maladie somatique, les patients présentant des symptômes positifs de la schizophrénie étaient moins aptes à faire appel aux soins pour des plaintes somatiques [75].

Les symptômes négatifs de la schizophrénie ont un effet sur la motivation, pouvant mener à l'apragmatisme, voire à l'apathie ou l'incurie, et ne favoriseraient donc pas une recherche de soin motivée par des symptômes somatiques. Ces symptômes négatifs sont aussi responsables d'un repli important aboutissant à un isolement social. Cette condition est une difficulté supplémentaire dans la motivation et l'élan nécessaires à la demande d'examens médicaux ou de soins. Les patients souffrant de schizophrénie, dont la perception des symptômes et l'élan vital sont déjà altérés, n'ont la plupart du temps pas de proches pour les aider dans cette démarche.

Plusieurs auteurs ont étudié la fréquentation des services de soins par les patients schizophrènes. Nørgaard et al ont étudié en 2019 la fréquence des consultations « en soin primaire » au Danemark. Les patients avec un diagnostic de schizophrénie

consultaient plus fréquemment leur médecin généraliste que la population témoin. La fréquence de consultation était 82% supérieure (IC95% :78-87) à celle de la population témoin durant la première année de l'étude [77].

Une étude anglaise en 2015 sur la fréquence de la consultation de professionnels de santé par les patients souffrant de maladie mentale sévère, a aussi montré une augmentation des consultations chez ces patients, dont les patients schizophrènes [57]. Une étude de 2003, montrait une plus grande fréquentation des dispositifs de soin somatiques par les patients ayant déjà un suivi en psychiatrie, avec un odds ratio de 2,04 par rapport à la population générale pour la consultation d'un médecin généraliste, et un odds ratio de 2,69 pour la réalisation d'un examen complet [30].

En France, Casadebaig et al décrivaient déjà en 1997, une plus grande fréquence des consultations médicales pour les hommes souffrant de schizophrénie par rapport à la population générale avec un SMR (standardized morbidity ratio) de 2,0 (1,8-2,1 ; $P < 0,001$) pour les consultations de médecine générale, et de 1,5 (1,3-1,6 ; $P < 0,001$) pour les consultations de spécialistes. Pour les femmes, cela était également le cas pour les consultations de médecine générale avec un SMR à 1,9 (1,7-2,1 ; $P < 0,001$) mais pas pour les consultations de spécialistes [15].

Certaines études, comme celle de Swildens et al montraient au contraire à une utilisation moins importante des dispositifs de soins somatiques par les patients souffrant de troubles psychotiques [98].

Concernant ces résultats, il faut prendre en compte les différences de politiques de santé ou de moyens alloués pour promouvoir les soins somatiques au patients atteints de troubles psychiatriques dans ces différents pays. De plus, ces études ne précisent ni le motif de consultation, ni les soins réalisés. Il faut retenir en revanche une fréquentation plus forte des « soins primaires » par les patients suivis pour une schizophrénie. Il serait légitime de s'interroger sur cette plus forte demande de soin mesurée, contradictoire avec les difficultés étudiées précédemment.

Une étude anglaise de 2018, de Jayatilleke et al, a précisé les taux et les causes d'admissions à l'hôpital général, chez les patients atteints de troubles mentaux

sévères. Cette étude montrait des admissions plus fréquentes que pour la population témoin pour des raisons psychiatriques, de troubles du comportement, de troubles liés à des prises de substance (alcool surtout), et d'accidents ou blessures, mais aussi endocriniennes, hématologiques, neurologiques, dermatologiques et infectieuses. Parmi les causes médicales d'admission, les plus fréquentes étaient les troubles urinaires, digestifs, les causes « non spécifiques », les cancers et les affections respiratoires. En dehors des hospitalisations répétées les troubles circulatoires figuraient dans les causes principales. Les diagnostics de sortie les plus retrouvés étaient l'insuffisance rénale chronique (pour des hospitalisations répétées principalement), « non spécifique », les caries dentaires, les troubles urinaires et les douleurs thoraciques ou de gorge. Cette étude met en avant que certaines prises en charge et hospitalisations auraient été évitables si une réponse médicale adaptée avait été donnée plus tôt lors de consultations ambulatoires précédentes et que les signes d'appel cardiovasculaires tels que la douleur thoracique peuvent être négligés chez les patients présentant des maladies psychiatriques [54].

Plus précisément pour les causes cardiovasculaires, nous avons évoqués une fréquence possiblement moins élevée de diagnostic de maladies cardiovasculaires enregistrées [92]. Nous aborderons plus tard la question de la prise en charge cardiovasculaire.

De plus, on peut imaginer que ces patients ayant fréquemment un suivi psychiatrique en ambulatoire pourraient être amenés à rencontrer plus de personnel de santé que la population générale. Il faut alors aussi prendre en compte que ces études portent souvent sur des patients suivis en psychiatrie ambulatoire, plus susceptible de présenter une stabilité de leurs symptômes psychiatriques. Cependant, dans l'étude de Abidi et al, 44% des patients hospitalisés dans cette étude avaient déclaré ne pas avoir de médecin traitant [1].

Les patients hospitalisés en psychiatrie quant à eux, pourraient être plus susceptibles d'obtenir un examen clinique devant des symptômes somatiques. L'étude de Casadebaig et al montrait également un plus grand nombre d'hospitalisations en soins somatiques pour les patients hospitalisés initialement en secteur psychiatrique [15].

La question de la surveillance somatique en hospitalisation psychiatrique sera abordée plus tard.

La situation resterait plus problématique pour les patients ayant une schizophrénie non suivie et/ou non stabilisée, pour les raisons invoquées précédemment.

La question d'une plus grande difficulté dans l'accès aux soins pour les patients présentant une schizophrénie peut donc être discutée. Finalement, on remarque une fréquence accrue de consultations de professionnels de santé par les patients souffrant de schizophrénie. Cependant, il y a peu de données sur l'utilité ou l'efficacité, ou la réponse à ces demandes de soin.

Cela ne s'oppose pas aux difficultés évoquées précédemment sur la perception des symptômes. A cause de cette perception altérée, il est possible que les personnes souffrant de schizophrénie consultent plus tardivement, à un stade plus évolué et problématique de la maladie [79], ou que la conclusion de l'examen soit fréquemment un trouble psychiatrique. Une difficulté dans la prise en charge de patients en lien avec la présentation d'une schizophrénie (ou un autre trouble psychiatrique) peut aussi être évoquée.

Au-delà de la problématique de la demande de soin par les patients atteints de schizophrénie, nous pouvons donc nous interroger sur l'influence de la symptomatologie sur le déroulement et l'efficacité de la consultation.

b. Impact de la symptomatologie psychiatrique sur l'examen clinique

Cette symptomatologie peut être également un obstacle pour l'examen du symptôme physique par le médecin, ainsi que pour le diagnostic. L'état délirant, combiné à la désorganisation de la pensée empêchent une perception correcte du symptôme par le patient, mais également son expression. Cela perturbe donc l'examen clinique et le recueil des informations par le médecin, augmentant ainsi le risque d'erreur ou de sous diagnostic.

On peut identifier d'autres difficultés. Premièrement, certaines affections ou maladies somatiques peuvent être à l'origine d'un état délirant [24], des symptômes psychotiques peuvent être présents lors d'une hypothyroïdie, d'une maladie d'Addison, d'une maladie de Huntington ou les tumeurs cérébrales par exemple [24]. Les psychoses dites « organiques » peuvent être confondues cliniquement avec des symptômes positifs de la schizophrénie. Le risque serait donc de méconnaître une maladie organique devant une symptomatologie psychiatrique.

Concernant les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux peuvent être suivis de symptômes psychiatriques qui en assombrissent le pronostic, ses symptômes peuvent être psychotiques, ou d'allure psychotique [24,56], avec un délire ou des hallucinations, mais ces manifestations restent rares et seraient précisément en lien avec une lésion du cortex préfrontal droit [56].

Un autre facteur pouvant perturber le déroulement de l'examen clinique et sa fiabilité est l'agitation, parfois même l'agressivité, qui en interaction avec des idées délirantes ou des hallucinations, peut mener à une opposition aux examens et aux soins, et compliquer fortement la réalisation d'examens cliniques ou paracliniques. La symptomatologie psychiatrique bruyante peut occulter les symptômes somatiques. De plus l'angoisse et l'agitation peuvent être amplifiées par les symptômes somatiques eux-mêmes, notamment la douleur. Par ailleurs, les états d'agitation ou d'agressivité sont très fréquemment suivis de l'administration d'un traitement sédatif, aux urgences ou en service de médecine ou de psychiatrie. La sédation a également un impact sur l'efficacité de l'examen somatique. Enfin, le contexte d'addiction fréquent dans la schizophrénie favorise également les crises d'agitation. Les toxiques, alcool et drogues, sont recherchés dans le bilan devant ce genre de présentation clinique aux urgences.

Enfin, en lien avec les symptômes positifs et la désorganisation, les symptômes physiques peuvent être source d'angoisses, ce qui peut avoir également une influence sur la demande de soin et sur la prise en charge.

Il peut donc y avoir des difficultés en consultation liées à la symptomatologie psychiatrique du patient, qui peut rendre difficile le recueil des informations et l'examen des symptômes physiques. Les professionnels de santé peuvent parfois se retrouver en difficulté devant la symptomatologie de la schizophrénie, parfois bruyante, ce qui pourra être un facteur de sous-estimation de la maladie somatique.

Finalement, il est important de savoir si les consultations et les soins somatiques répondent aux besoins du patient comme cela est mis en avant dans l'étude de Oud et al en 2009. Cette revue de littérature montrait à nouveau une fréquence plus élevée de diabète de type 2 et des autres facteurs de risque cardiovasculaire, de maladies respiratoires, surtout de bronchopneumopathie chronique obstructive et d'altération de la capacité pulmonaire. Même si elle montrait également que les patients étaient en majorité satisfaits par la consultation, cette étude précise que les maladies somatiques avaient tendance à être sous diagnostiquées, voire sous traitées, ou prises en charge tardivement chez les patients présentant une schizophrénie. Les facteurs de risque cardiovasculaires et le risque de comorbidité somatique étaient également moins fréquemment pris en compte [79]. Il sera donc utile de s'intéresser également à la prise en charge somatique.

c. Consentement aux soins

Enfin, la question du consentement au soin, défini comme devant être « libre et éclairé », est problématique chez les patients présentant une schizophrénie non stabilisée. L'une des spécificités des soins psychiatriques est le soin sous contrainte, pour des pathologies où le patient n'est pas capable d'exprimer son consentement de manière éclairée, fiable et durable dans le temps. Pour les autres spécialités de médecine, le soin sous contrainte pose un véritable problème éthique, hors certains cas d'urgence vitale ou danger imminent pour le patient, dans certaines conditions. Les services de médecine somatique, de chirurgie entre autres, nécessitent fréquemment une stabilisation des maladies psychiatriques pour l'initiation des soins et la compliance. De plus, la désorganisation de la pensée peut être un obstacle à la compréhension et l'analyse des informations données par le médecin, mais elle peut

également affecter la décision du patient. Il n'est pas rare d'observer une certaine ambivalence ou labilité dans le comportement des patients souffrant de schizophrénie, posant également la question de la fiabilité du consentement et de sa stabilité dans le temps. Par ailleurs, les symptômes positifs peuvent créer un état de persécution chez le patient, pour qui le système de soin pourra être vécu comme un agresseur. Ces symptômes délirants peuvent également avoir un impact important sur la conscience de la maladie somatique, comme nous l'avons vu précédemment, empêchant eux aussi la compréhension nécessaire au consentement.

Le refus de soin peut aussi être plus fréquent chez les patients souffrant de schizophrénie.

Attar et al étudient le traitement des patients schizophrènes présentant un premier épisode d'infarctus du myocarde. Dans cette étude de cohorte, les patients ayant un diagnostic de schizophrénie avaient moins d'accepté l'examen clinique, soit 95,5% contre 100% dans la population témoin, et avaient moins accepté le traitement, soit 94,9% contre 100% dans la population témoin. L'examen et le traitement avaient également été moins proposés aux patients schizophrènes [7].

Les causes de refus peuvent provenir de la symptomatologie de la schizophrénie comme nous venons de le voir. Cependant, comme nous l'avons vu dans l'étude de Attar et al [7], la schizophrénie peut induire chez le médecin une réticence à traiter ou prendre en charge. Cette cause sera abordée plus tard.

3. Adhésion aux soins

Les comportements à risque peuvent être plus importants en absence de traitements, de stabilisation clinique et de suivi, et compromettre eux même le fonctionnement de ces soins. Le suivi et l'observance sont donc un facteur décisif dans la gestion des risques somatiques, en particulier cardiovasculaires. L'observance concerne les traitements médicamenteux, mais également le suivi médical et les mesures de prévention. Comme la schizophrénie peut être responsable d'une conscience

déficitaire de la maladie, psychiatrique et somatique, il est donc légitime de déterminer son impact sur l'adhésion aux soins sur le long cours.

a. Observance médicamenteuse

Un défaut d'observance médicamenteuse peut bien sûr aboutir à une mauvaise stabilisation des symptômes psychotiques, celle-ci est alors responsable d'une mauvaise perception de la maladie, psychiatrique mais également somatique. Nous avons vu dans la partie précédente que les patients schizophrènes non traités par antipsychotiques avaient un risque plus important de mortalité dans plusieurs études [103,111], y compris pour les causes cardiovasculaires. L'une des explications est que la symptomatologie plus importante dans la schizophrénie non traitée pourrait aggraver le risque cardiovasculaire et la mortalité qui lui est associée. Cela montre l'importance de l'observance médicamenteuse dans la gestion des risques de maladie cardiovasculaire. On peut également se poser la question de l'observance concernant les traitements non psychiatriques, en particulier de prévention et de traitement des maladies cardiovasculaires.

- **Traitement psychotrope**

Chez les patients souffrant de schizophrénie, l'observance est déjà problématique concernant les traitements psychotropes, dont l'arrêt a un impact sur la symptomatologie psychiatrique et donc sur la conscience des symptômes physiques et de la maladie somatique comme nous l'avons déjà évoqué. Les patients présentant des symptômes productifs, peuvent éprouver de la méfiance, voire de la persécution envers le système de soin comme nous l'avons déjà vu. Cette persécution peut être dirigée vers le traitement médicamenteux. La nécessité d'un traitement médicamenteux, parfois imposé, chez des patients symptomatiques ayant peu ou pas de conscience de leur maladie peut avoir un impact important sur la vision des soins et du traitement, et donc sur l'observance.

Cela est illustré par Velligan et al dans une revue systématique de 2017 [109] sur les différents motifs d'arrêt du traitement antipsychotique. Une mauvaise conscience des troubles, un manque d'insight, était associée de manière significative à une mauvaise observance chez les patients atteints de schizophrénie. Des opinions négatives sur les médicaments étaient très fréquemment retrouvées. Certaines études ont montré qu'une mauvaise acceptation du traitement, une hostilité et un manque d'adhésion aux soins dès la première prise en charge sont d'importants facteurs de prédiction d'une mauvaise observance médicamenteuse, insistant sur l'importance de la prise en charge des premiers épisodes psychotiques. Enfin, les effets secondaires des antipsychotiques sont l'un des facteurs les plus importants d'arrêt du traitement par le patient. Une mauvaise alliance thérapeutique, avec un manque de confiance dans le système de soin, a également été associée à une mauvaise observance. Le sentiment de stigmatisation lié à la maladie a aussi été étudié. Parmi les causes considérées comme involontaires d'arrêt de traitement figuraient la prise de substance, le manque d'accès au soin et de soutien familial ou social. Concernant les substances, l'association était particulièrement significative, les abus d'alcool, mais surtout la consommation de cannabis, augmentaient fortement le risque de mauvaise observance, avec une fragilité particulière étudiée pour les premiers épisodes psychotiques [109].

D'un point de vue plus pratique, les symptômes plutôt négatifs de la schizophrénie peuvent avoir un impact sur la cognition, l'organisation et la motivation rendant alors difficile la prise quotidienne du traitement. L'isolement social et familial peut également être problématique sur ce plan [109]

En évitant une prise quotidienne du traitement, les antipsychotiques en injections musculaires retard sont un moyen de palier à une mauvaise observance médicamenteuse, mais à terme elle n'empêche pas les ruptures de traitements. L'observance médicamenteuse est problématique sur le long cours, le parcours du patient est fréquemment émaillé de ruptures thérapeutiques. Le suivi ambulatoire est donc également décisif, comme nous le verrons ultérieurement.

- **Traitement cardiovasculaire**

L'observance concerne aussi les traitements des maladies cardiovasculaires et de leur prévention. Il est important de s'interroger sur leur observance parce que la schizophrénie est responsable d'un risque cardiovasculaire élevé. Il serait compliqué d'extrapoler les connaissances sur l'observance des médicaments psychotropes à celle des traitements cardiovasculaires, du fait des effets secondaires propres aux antipsychotiques, et de la vision particulière qu'ont les patients vis à vis de ce traitement comme nous l'avons vu précédemment. Nous pouvons penser que la symptomatologie de la schizophrénie peut avoir un impact sur la prise de ces traitements, par opposition, oubli, ou troubles cognitifs. Cependant, le suivi, ambulatoire ou hospitalier, peut favoriser l'observance, en même temps que la prévention qui a aussi un effet sur le mode de vie. Quelques études ont été réalisées concernant l'observance de ces traitements chez les patients souffrant de schizophrénie.

Une étude de 2016, d'Owen-Smith et al, a étudié l'observance de traitement cardiovasculaires chez les patients atteints de schizophrénie. Cette étude montrait une meilleure observance pour les statines, par contre ce n'était pas le cas pour les traitements par IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et ARA (antagoniste du récepteur de l'angiotensine) [81].

Une étude de cohorte aux Etats Unis, de Kreyenbuhl et al, sur l'observance pour les traitements antidiabétiques oraux en fonction de la présence ou non d'une schizophrénie, montrait une prévalence de mauvaise observance moins élevée chez les patients souffrant de schizophrénie, à 43%, contre 52% pour les patients sans schizophrénie. La probabilité de non-observance était inférieure de 25% pour la schizophrénie par rapport à l'absence de schizophrénie. La consommation de toxiques était à nouveau identifiée comme un facteur favorisant une mauvaise observance. Les auteurs insistent sur le fait que certaines études ont montré un taux d'observance médiocre concernant les traitements cardiovasculaires mais que ces études ne comprenaient pas de groupe témoin. Le suivi plus conséquent dont bénéficient les patients présentant une schizophrénie peut être une explication à ces meilleurs résultats [60].

b. Adhésion aux soins

Nous avons montré la difficulté de l'initiation des soins chez des patients présentant une schizophrénie, la question peut donc se poser sur le maintien des soins et sur la compliance. La prise en charge n'est pas que médicamenteuse, les défauts de compliance peuvent aussi concerner le suivi, somatique et psychiatrique, les mesures de préventions comme les règles hygiéno-diététiques ou les prises en charges addictologiques.

Nous avons vu les comportements dans la schizophrénie favorisant les maladies cardiovasculaires. Ces comportements peuvent devenir d'avantage problématiques quand la schizophrénie est non traitée et non suivie [119].

Une étude réalisée chez des patients souffrant de troubles mentaux sévères (dont la schizophrénie) aux Etats-Unis, de Yarborough et al, a identifié les principales causes, évoquées par ces patients, empêchant d'adopter un style de vie plus sain. La plupart des patients indiquaient que l'effort à soutenir pour changer de mode de vie était une difficulté supplémentaire, les symptômes liés à leur maladie étant souvent à la base très difficiles à gérer. La dépression, parfois présente aussi dans la schizophrénie pouvait aussi être un obstacle à la motivation. Enfin, une absence de stabilité symptomatique, certains comportements malsains peuvent soulager certains symptômes de la maladie psychiatrique [119], nous avons vu par exemple l'effet auto-thérapeutique du tabac et du cannabis [29,101].

Une étude de 2011, de Buhagiar et al, insistait sur un niveau de connaissance plus faible chez les patients schizophrènes sur les comportements à risque de maladie cardiovasculaire, et posait une limite aux études précédentes. Cette étude montrait que la santé physique figurait moins dans les priorités des patients schizophrènes interrogés par rapport aux patients ayant des troubles mentaux non psychotiques, en revanche ces patients étaient plus motivés concernant l'amélioration de leur santé mentale. Mais surtout, ces patients considéraient leur maladie mentale comme le principal obstacle pour adopter des comportements et un style de vie sains [14].

Une autre étude de 2018 de Yarborough et al, a calculé le taux d'écart de soin global (care-gap rate) chez les patients ayant un diagnostic de trouble psychiatrique, c'est-à-dire la proportion des services de préventions qui n'avaient pas été mené à terme à la fin de la période d'étude. Ces services de prévention comprenaient la documentation de l'IMC, de l'hypertension artérielle, des dyslipidémies, du diabète et du tabagisme, entre autres mesures de santé publique. Pour les patients présentant une schizophrénie, ce taux ajusté était de 19,4% (IC95% :17,9-21,0), alors que la population de référence avait un taux de 20,3% (IC95% :20,2-20,4), traduisant une meilleure utilisation de ces services par les patients ayant une schizophrénie [118].

Une autre étude, de Stumbo et al, a mis en évidence la volonté des patients interrogés à adopter un mode de vie plus sain, mais également le besoin d'aide et de conseil dans ce domaine. Dans cette étude, plus de la moitié des praticiens supposaient que les patients présentant un trouble mental se souciaient moins des soins de prévention, 80% déclaraient des difficultés pour ces soins à causes de problèmes de santé aigus. Le manque de temps et les difficultés dans la communication étaient aussi des causes évoquées [97].

c. Addictologie

Nous avons vu dans le chapitre sur le mode de vie que les patients ayant une schizophrénie présentaient plus fréquemment une addiction au tabac, à l'alcool ou au cannabis. Les consommations de ses substances sont également plus importantes.

La symptomatologie de la schizophrénie peut être responsable d'une hausse de la consommation de ces substances. Nous avons vu entre autres la visée auto-thérapeutique de la prise de toxiques dans la schizophrénie [85,101], surtout celle de cannabis pour laquelle il existe une importante vulnérabilité chez les patients schizophrènes.

Nous avons déjà vu que la consommation de tabac est un facteur important de risque cardiovasculaire, ainsi que celle d'alcool et de cannabis.

La prise de toxiques a fréquemment un effet néfaste sur la prise en charge, tout d'abord en aggravant parfois l'état clinique. Les symptômes psychotiques peuvent être aggravés par une consommation de cannabis [101]. De plus l'évolution à long terme de l'éthylisme chronique et de la consommation de drogue peut être très dommageable sur le plan cognitif.

Le contexte addictologique a aussi un effet négatif sur l'observance médicamenteuse comme nous l'avons vu. Les prises de substances ont fréquemment été identifiées comme des causes de l'arrêt du traitement antipsychotique [109].

Les consommations de cannabis peuvent donc être responsables de l'échec de première prise en charge d'épisode psychotique car en aggravent les symptômes et compromettent l'adhésion aux soins, surtout l'observance médicamenteuse. C'est aussi le cas de la consommation abusive et chronique d'alcool qui peut participer à une reconnaissance tardive de la schizophrénie [101]. Ces premières prises en charge sont pourtant décisives car une prévention cardiovasculaire pourra être initiée avant que ne se développe un syndrome métabolique chez le patient.

Le contexte addictologique, fréquent dans la schizophrénie, interagissant avec sa symptomatologie et possédant un risque cardiovasculaire important, est donc un autre facteur important dont il faut tenir compte chez le patient suivi pour une schizophrénie.

Nous avons vu en quoi la symptomatologie de la schizophrénie complique la perception des symptômes somatiques et de la maladie. Elle peut donc compliquer la prise en charge du risque somatique, en particulier cardiovasculaire. Cette symptomatologie peut retarder la conscience des troubles et donc la consultation, elle complique également l'examen clinique. La schizophrénie peut également avoir un impact sur la compréhension de l'information médicale ou les capacités de jugement, nécessaires à l'initiation du traitement. Pour les mêmes raisons, le refus de soin peut aussi être plus fréquent. Malgré cela, la fréquence des consultations somatiques reste tout de même plus élevée chez les patients souffrant de schizophrénie.

On ne peut donc pas uniquement se focaliser sur un manque de motivation, de conscience des troubles ou de capacités cognitives de la part des patients. La consultation médicale reste un moyen pour le patient de se rassurer sur son état de santé. Cependant nous ne pouvons pas exclure non plus que le système de soins pourrait être parfois difficilement accessible pour les patients ayant des troubles psychiatriques. La problématique semble aussi se situer en grande partie dans la prise en charge de ces patients.

Ainsi, beaucoup de professionnels de santé peuvent ne pas être habitués voire être gênés par les symptômes psychiatriques. Ceci a un retentissement sur la prise en charge somatique, et peut aboutir à un diagnostic tardif ou trop axé à tort sur les symptômes psychiatriques. Cette prise en charge est pourtant décisive, sur cette population possédant un plus haut risque cardiovasculaire. Nous avons vu de plus l'importance de la prévention et du suivi, et les attentes des patients en matière d'aide et de soins.

Les causes de la surmortalité et de la diminution d'espérance de vie observées, en lien avec les maladies cardiovasculaires sont nombreuses, il est important de préciser qu'elles interagissent étroitement entre elles.

Premièrement, la schizophrénie est associée à un risque de développer des maladies cardiovasculaires, car elles possèdent des facteurs génétiques et physiopathologiques en commun. C'est par exemple le cas de l'inflammation, entrant dans les étiologies probables et la physiopathologie à la fois de la schizophrénie et des maladies cardiovasculaires.

Le mode de vie chez les patients souffrant de schizophrénie participe de manière significative au risque cardiovasculaire. Le tabagisme principalement, mais aussi

l'alimentation malsaine et le manque d'activité physique, plus fréquents chez les patients présentant une schizophrénie, sont associés à une augmentation du risque de développer des maladies cardiovasculaires. Le tabagisme étant lui-même un facteur de risque, l'alimentation et la sédentarité sont à risque de troubles métaboliques, de dyslipidémie et d'obésité.

Les traitements médicamenteux, principalement les antipsychotiques, sont fréquemment incriminés dans l'augmentation du risque cardiovasculaire, en particulier les antipsychotiques de deuxième génération. Effectivement, ces traitements ont également un effet périphérique avec un impact sur le métabolisme et la fonction cardiaque. Les effets secondaires attendus seront principalement les prises de poids, en plus des autres troubles métaboliques, parfois un syndrome métabolique, mais également les troubles du rythme cardiaque et l'allongement de l'intervalle QT, avec risque d'évolution vers une arythmie plus grave voire un risque de mort subite. Cependant, il apparaît devant les études réalisées que le traitement antipsychotique ne peut pas à lui seul être associé à la mortalité accrue pour des causes cardiovasculaires chez les personnes ayant une schizophrénie. Le traitement contribue au risque cardiovasculaire, avec de nombreuses autres causes, mais son influence n'est pas à négliger, et une prudence et une réévaluation du traitement restent nécessaires.

Enfin, la symptomatologie de la schizophrénie a elle-même une influence sur le développement et l'évolution des maladies cardiovasculaires. La perception des symptômes somatiques et de la maladie peut être altérée dans la schizophrénie, pouvant compliquer la mise en place des soins et éventuellement la retarder. Cependant, une plus faible motivation aux soins ne semble pas objectivée chez les patients ayant une schizophrénie. Nous pouvons donc nous interroger sur la prise en charge, à savoir si elle est adaptée pour les patients schizophrènes. En effet, les symptômes psychiatriques, en particulier ceux de la schizophrénie sont susceptibles de poser des difficultés concernant le diagnostic de maladie somatique. De plus, le risque de se focaliser à tort sur les symptômes psychiatriques peut faire méconnaître ou sous-estimer une maladie somatique.

Il est donc important de se questionner sur la prise en charge du risque et des maladies cardiovasculaires chez les patients souffrant de schizophrénie. Ce questionnement concerne le dépistage, le diagnostic et le traitement, vu les multiples étiologies et facteurs de risque observés d'une part, le risque de sous diagnostic et de sous traitement d'autre part. Des idées reçues concernant la schizophrénie peuvent être partiellement responsables, ainsi qu'une possible stigmatisation dans certains cas. Nous pouvons également observer qu'il y a de nombreuses étiologies sur lesquelles la prévention peut agir : le tabagisme, le mode de vie, le traitement médicamenteux. D'autant plus que nous avons pu observer que les patients souffrant de schizophrénie pourraient nécessiter plus d'accompagnement et de conseil. Une prise de conscience a déjà opéré, avec comme conséquence une réévaluation et des adaptations de leurs prises en charge, nécessaires par rapport au risque cardiovasculaire accru, mais également par rapport aux attentes des patients en matière de soin.

Partie III : Prise en charge et prévention des maladies cardiovasculaires

Nous avons montré dans un premier temps que la schizophrénie était associée à une espérance de vie plus faible, à cause d'un risque cardiovasculaire plus important que dans la population générale. La prise en charge se doit donc d'insister sur le risque cardiovasculaire concernant cette population à risque.

Cependant, il existe un écart dans la prise en charge des risques et des pathologies cardiovasculaires par rapport à la population générale à cause de la spécificité du profil psychiatrique.

Une réflexion s'impose concernant les causes ayant pu amener à un tel écart entre la population générale et les patients suivis pour une schizophrénie.

Nous verrons ensuite quelles réponses les prises en charges somatiques et psychiatriques ont apporté à ce problème.

A. Ecart de prise en charge somatique entre les patients souffrant de schizophrénie et la population générale

Devant des résultats d'études montrant une plus grande fréquence de consultations médicales pour les patients ayant un diagnostic de schizophrénie, nous pouvons nous demander si les prises en charge répondent à la problématique du risque cardiovasculaire important dans la schizophrénie. Si les consultations sont plus fréquentes, les soins sont-ils plus dispensés ?

Nous pouvons nous demander également si la prise en charge psychiatrique fait un travail de prévention suffisant, sur le tabagisme et le mode de vie en général, sur une prescription plus prudente des antipsychotiques, sur l'évaluation des problèmes de santé somatiques et l'orientation vers le médecin généraliste ou un spécialiste. Ce travail au niveau de la psychiatrie est important car peut permettre de meilleures connaissances chez le patient sur le risque cardiovasculaire et donc une meilleure autonomie, ou une prise en charge moins tardive des pathologies somatiques par exemple.

Il serait utile de faire une analyse des écarts de prise en charge entre la population générale et les patients présentant une schizophrénie.

Les études montrent globalement une tendance à moins de prise en charge somatique chez les patients schizophrènes. Ceci est problématique dans la mesure où la schizophrénie comporte un plus haut risque de maladie cardiovasculaire. Cela est dû partiellement à la symptomatologie de la schizophrénie comme nous l'avons vu précédemment. Mais le problème se rapporte également à la prise en charge, qui pourrait être moins bonne dans plusieurs domaines pour ces patients par rapport à celle de la population générale. Nous allons voir que les études montrent moins de moyens prescrits pour la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies cardiovasculaires, et des autres problèmes de santé en général, pour les patients souffrant de schizophrénie.

1. Prévention

Concernant la prévention, l'étude de Roberts et al en 2007 mettait en évidence que les paramètres en lien avec le risque cardiovasculaire étaient moins contrôlés chez les patients suivis pour une schizophrénie. La proportion de patients schizophrènes était plus faible que celle de la population générale pour le contrôle de la tension artérielle, avec un OR (odds ratio) à 0,68 (IC95% :0,47-0,97), de 0,43 après ajustement, ainsi que pour le contrôle du cholestérol avec un OR à 0,58 (IC95% :0,35-0,95), et de 0,46 après ajustement. En revanche, ce n'était pas le cas pour le poids et le recueil des informations sur les antécédents familiaux et sur le tabagisme et les consommations d'alcool. Cependant par rapport à l'asthme représentant une autre pathologie chronique, la tension artérielle, le cholestérol, ainsi que le poids et le statut tabagique était moins contrôlés chez les patients ayant une schizophrénie [88].

Dans l'étude de Hippisley-Cox et al en 2007, le contrôle du cholestérol dans les 15 derniers mois était moins fréquent de 7% pour les patients avec un diagnostic de schizophrénie par rapport aux patients témoin, et avec un risque relatif ajusté à 0,94 (IC95% :0,90-0,98). Il n'y avait pas de différence significative concernant la prise de tension artérielle ou de prévention tabagique [50].

En revanche, nous avons vu que certaines études montraient que les patients schizophrènes étaient plus susceptibles de se rendre en consultation pour enregistrement des paramètres cardiométaboliques [118], et à prendre certains traitements cardiovasculaires [60,81].

Frajerman et al, insiste sur l'importance de la prévention cardiovasculaire chez les patients jeunes, et dès le premier épisode psychotique. Cette revue de littérature souligne que les pathologies psychiatriques sont fréquemment associées à une moins bonne prise en charge somatique, et diminueraient la fréquence des conseils et de prévention de santé publique [39].

L'information et le conseil en matière de santé ou de mode de vie sain sont des éléments importants dans la prévention du risque cardiovasculaire, particulièrement chez les patients souffrant de schizophrénie, du fait de leurs difficultés liées aux symptômes et parfois leur manque d'autonomie.

Concernant la consommation de tabac par exemple. La méta-analyse de Mitchell et al ne démontrait pas de différence significative entre les patients atteints de troubles mentaux sévères et la population générale concernant le conseil sur l'arrêt du tabac, pour un RR (risque relatif) à 1,09 (IC95% :0,98-1,20) [73].

Toutefois, l'étude de Cather et al soulignait un effet moindre des conseils et des thérapies comportementales de sevrage du tabac sur les patients souffrant de schizophrénie. Elle décrivait globalement une plus faible utilisation des thérapies aidant à l'arrêt du tabac, en particulier médicamenteuses (dont l'utilisation de la varenicline), par réticence des médecins. Elle mettait en avant une diminution moins marquée du tabagisme chez les patients présentant une schizophrénie par rapport aux progrès observés dans la population générale [16].

Nous avons déjà cité l'étude de Stumbo et al, réalisée aux Etats-Unis, qui a montré que 53% des médecins interrogés pensaient que les patients souffrant de troubles psychiatriques se souciaient moins des mesures de santé préventives, et étaient susceptibles de ne pas suivre les consignes, ce qui pouvait avoir un impact sur la

dispensation de ses mesures de prévention. Dans cette étude, la majorité des patients ne montraient pas de désintérêt pour les soins préventifs et pour adopter un mode de vie plus sain [97].

La prévention a pourtant un rôle décisif. Nous avons vu que beaucoup d'étiologies du risque cardiovasculaire dans la schizophrénie, ainsi que les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire de manière générale sont des causes évitables, donc accessibles à la prévention et au conseil. Les patients schizophrènes ayant besoin probablement de plus d'accompagnement dans ce domaine.

La prévention cardiovasculaire doit aussi être réalisée par les professionnels de santé en psychiatrie. En France, l'étude de Rouillon et al en 2015 [89] évaluait le niveau de vigilance des psychiatres sur le plan cardiovasculaire, pour les patients suivis pour une schizophrénie. Concernant les facteurs de risque cardiovasculaires, le psychiatre n'avait pas d'information sur leur existence pour une proportion non négligeable de patients. Le statut était inconnu à 14% concernant l'hypertension artérielle, 34% pour les troubles glycémiques et 40% pour les dyslipidémies. 20% des patients n'étaient pas évalués par le psychiatre concernant le risque cardiovasculaire.

72% des patients fumeurs avaient reçu un conseil sur le sevrage tabagique, 48% des patients sur le poids et 37% sur la consommation d'alcool.

58% des psychiatres ont surveillé le poids (chez plus de 75% de leurs patients), 38% ont surveillé la tension artérielle, 25% les antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce, 14% la glycémie, 12% les triglycérides, 10% le HDL cholestérol et 6% le tour de taille. 35% des psychiatres n'avaient pas surveillé ces facteurs (pour au moins 75% de leurs patients). Concernant les patients maintenant, le poids était pris chez 70% des patients, les paramètres biologiques chez 20 à 30% des patients, et 14% pour le tour de taille. Les auteurs notent que les psychiatres surveillaient ces paramètres principalement chez les patients à risque et sous antipsychotiques, toutefois ils soulignent également que la surveillance des paramètres biologiques était plus faible.

L'envoi vers un médecin spécialiste ne dépassait pas 30% pour chaque facteur de risque cardiovasculaire. 5% des patients avaient un suivi cardiologique, 5% un suivi endocrinologique.

Cette étude conclue que malgré une prise de conscience, la gestion du risque cardiovasculaire reste insuffisante dans la prise en charge en psychiatrie ambulatoire des patients suivis pour une schizophrénie [89].

Une étude a été menée par Danel et al en 2011, auprès d'établissements de santé en France (Nord Pas de Calais) sur les soins somatiques dispensés chez des patients suivis en psychiatrie. Il s'agit d'un audit sur l'étude des dossiers d'hospitalisation des services. L'examen clinique figurait dans 72,7% des dossiers, le bilan biologique dans 63,3% des dossiers. Les différents paramètres cardio-métaboliques étaient encore insuffisamment surveillés, et non systématiquement. Par exemple, les antécédents cardiovasculaires apparaissaient dans 45% des dossiers, le tabagisme dans 70%, les antécédents familiaux dans 28% des dossiers, les ECG dans 56%, le bilan lipidique et glucidique dans deux tiers des dossiers, le poids dans 87,7% dans dossier [23].

La prévention concerne aussi la prescription de traitements cardiovasculaires que nous verrons plus tard.

2. Diagnostic et consultations de spécialistes

L'idée d'un sous diagnostic et de sous enregistrement des maladies cardiovasculaires chez les patients souffrant de schizophrénie a été abordée dans plusieurs études [92,98].

L'étude de Smith et al avaient conclu à un taux moins élevé de maladies cardiovasculaires enregistrées, surtout la fibrillation auriculaire, l'hypertension artérielle, les maladies coronariennes et les affections vasculaires, dont nous avons déjà cité les résultats précédemment. Suggérant ainsi pour les patients présentant une

schizophrénie, un sous diagnostic ou un « sous enregistrement » de ces maladies. Cela implique également pour cette étude un sous traitement des maladies cardiovasculaires responsable en partie de la mortalité plus élevée [92].

L'étude de Swildens et al en 2015 mesure l'utilisation des soins de santé somatique chez les patients souffrant de troubles psychotiques par rapport à la population générale. Cette étude fait nuancer les résultats des différentes études ayant montré une fréquence de consultation plus importante par les patients ayant une schizophrénie. Cette étude montrait des résultats similaires concernant les pourcentages de patients schizophrènes ayant au moins un traitement médicamenteux prescrit ou ayant consulté le médecin généraliste dans l'année, par rapport à ceux des patients témoins. En revanche, le pourcentage de patients ayant une prescription de traitement somatique de médecine spécialisée était plus faible dans le groupe des patients présentant une schizophrénie [98].

3. Prise en charge en hospitalisation

L'étude de Westman et al montrait une mortalité de cause cardiovasculaire plus importante chez les personnes souffrant de schizophrénie. En parallèle, elle montrait une fréquence moins importante d'hospitalisations pour maladies coronariennes chez ces patients par rapport à la population générale, avec un ARR (admission rate ratio) à 0,88 (IC95% :0,83-0,94). En revanche, la fréquence d'admission pour maladie vasculaire cérébrale était plus élevée, avec un ARR à 1,25 (IC95% :1,17-1,33). De plus, le taux de survie à la première hospitalisation pour maladie cardiovasculaire était également inférieur pour les patients schizophrènes par rapport à celui de la population générale [115].

Daumit et al ont estimé la fréquence des événements indésirables survenant lors d'une hospitalisation, en services médicaux et chirurgicaux, chez les patients ayant une schizophrénie. Cette étude mettait en évidence un plus grand risque chez les patients

schizophrènes, avec un OR (odds ratio) de 2,49 (IC95% :1,28-4,88) pour les infections associées aux soins, un OR de 2,08 (IC95% :1,41-3,06) pour les insuffisances respiratoires post opératoires, un OR de 1,96 (IC95% :1,18-3,26) pour les thromboses veineuses profondes post opératoires, et un OR de 2,29 (IC95% :1,49-3,51) pour les états septiques post opératoires. Plusieurs causes étaient évoquées pour ce risque accru. Le tabagisme plus fréquent chez ces patients peut favoriser les affections respiratoires, mais également les infections et le risque thrombotique. La gravité plus élevée observée de certaines maladies ainsi que le sous diagnostic peuvent être une cause d'un moins bon déroulement de la prise en charge en hospitalisation chez ces patients. Une détection plus tardive de ces événements, ainsi qu'une sédation ou l'utilisation d'antipsychotiques peuvent aussi être en cause. Ces événements menaient à une augmentation des taux de décès, d'admission en service de soins intensifs ou de durée d'hospitalisation [25].

4. Prescription de traitements médicamenteux cardiovasculaires

Le traitement peut être médicamenteux, devant des troubles cardiovasculaires ou métaboliques, et en prévention des maladies cardiovasculaires. On y trouve également les interventions plus invasives, de revascularisation entre autres, que nous verrons ensuite.

Une méta-analyse de Mitchell et al en 2012 [72], a étudié les différences de prescriptions médicamenteuses pour des maladies somatiques chez les patients souffrant de troubles mentaux. Cette étude analyse 23 publications, et porte sur 12 classes de médicaments. Pour les traitements cardiovasculaires, chez les patients ayant une maladie mentale sévère (dont la schizophrénie), on retrouvait moins de prescriptions d'IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion) et d'ARA (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine) avec un OR (odds ratio) à 0,89 (IC95% :0,81-0,98). Également pour les bêtabloquants avec un OR à 0,90 (IC95% :0,84-0,96), les statines avec un OR à 0,61 (IC95% :0,39-0,94), ainsi que pour les anticoagulants (clopidogrel et ticlopidine) avec un OR à 0,74 (IC95% :0,56-0,97). Malgré les résultats pour les

statines et les anticoagulants, il n'y avait pas de différence significative dans la prescription de l'ensemble des traitements contre le cholestérol (dont les statines) et les anticoagulants, incluant l'aspirine.

Les auteurs précisent que les résultats sont similaires concernant la schizophrénie seule, avec un OR à 0,69 (IC95% :0,57-0,83) concernant la prescription de tous les traitements.

Les causes évoquées pour cette sous prescription sont principalement une difficulté des médecins à gérer la maladie mentale et donc une réticence à intervenir. Nous détaillerons ces causes ultérieurement. Il y a parfois une motivation de sécurité, les médecins pouvant estimer un risque d'erreur, de mauvaise observance, voire de suicide [72].

5. Interventions invasives

Les interventions plus invasives, pour une revascularisation ou pour diagnostic, ont également tendance à être moins réalisées chez les patients présentant une schizophrénie.

Mitchell et Lawrence étudient en 2011 dans leur méta-analyse la fréquence des traitements invasifs de revascularisation ainsi que la mortalité des syndromes coronariens chez les patients souffrant de maladie mentale sévère. Cette étude estimait le taux d'intervention cardiaque 14% inférieur en cas de maladie mentale sévère. Les taux étaient inférieurs chez les patients présentant une schizophrénie pour la réalisation d'un pontage coronarien avec un RR (risque relatif) à 0,69 (IC95% :0,55-0,85), d'angioplastie coronaire transluminale percutanée ou intervention coronarienne percutanée avec un RR à 0,50 (IC95% :0,34-0,75), ainsi que pour le cathétérisme cardiaque. Les auteurs de cette méta-analyse évaluaient le RR concernant l'ensemble de ces interventions à 0,53 (IC95% :0,44-0,64), donc des taux significativement plus bas pour la schizophrénie.

Les causes évoquées possibles sont une réticence de la part des médecins, craignant une mauvaise compliance aux soins, ou estimant que cette prise en charge passe après celle des troubles mentaux.

Toutefois, comme le précise les auteurs, les études analysées ont été réalisées aux Etats-Unis, où plus de problématiques persistent concernant l'accès aux soins chez les patients en état de précarité [71].

D'autres études ont été réalisées en Europe.

Une étude norvégienne, de Heiberg et al, arrive à la même conclusion. La fréquence des interventions invasives était inférieure chez les patients ayant un diagnostic de schizophrénie par rapport à la population générale, avec un PR (prévalence ratio ou rapport de prévalence) à 0,65 (IC95% :0,50-0,84) pour les pontages coronariens et les interventions coronariennes percutanées. Le PR était à 0,69 (IC95% :0,51-0,92) pour les traitements invasifs de l'arythmie cardiaque, et à 0,43 (IC95% :0,28-0,68) pour la chirurgie vasculaire périphérique. Toutefois, il n'y avait pas de différence significative si la pathologie était diagnostiquée avant le décès du patient. Les patients ayant une schizophrénie recevaient également moins d'échographie cardiaque, de coronarographie et d'échographie vasculaire [48].

Nous pouvons donc conclure à une inégalité significative dans les soins de prévention et de traitements des maladies cardiovasculaires chez les patients souffrant de schizophrénie.

6. Conséquences sur la mortalité

Nous pouvons dire que les défauts de la prise en charge des patients suivis pour schizophrénie ont un également un rôle dans la surmortalité secondaire aux maladies cardiovasculaires chez ces patients, après la lecture de plusieurs études.

Cette mortalité plus élevée est visible concernant une prise en charge de moins bonne qualité en hospitalisation. La fréquence plus élevée d'évènements indésirables aboutit à une augmentation de la mortalité [25]. Pour Westman et al, le taux de survie pour une première hospitalisation pour maladie cardiovasculaire chez les patients schizophrènes de 20 à 59 ans se rapprochait des patients de 60 à 79 ans dans la population générale [115].

Toutefois, les facteurs de vulnérabilité des patients souffrant de schizophrénie, déjà évoqués, sont également à prendre compte. Le tabagisme ou les anomalies cardio-métaboliques par exemple, réduisent les capacités cardiorespiratoires, favorisant les évènements cités dans l'étude de Daumit et al [25].

L'écart avec la population générale dans la décision de traitement, médicaments ou interventions de revascularisation, a également un impact sur la mortalité.

Dans la méta-analyse de Mitchell et Lawrence sur les interventions de revascularisation, la mortalité secondaire à un syndrome coronarien aigu était plus élevée chez les patients souffrant de troubles mentaux sévères, les auteurs estimaient le RR à 1,11 (IC95% :1,00-1,24) [71].

Cette inégalité de prescription, et de prise en charge en général, peut être associée à un moins bon pronostic de la maladie cardiovasculaire.

La prescription de traitement cardiovasculaire permet pourtant bien de réduire la mortalité. Par exemple, dans l'étude de Kugathasan et al en 2018, la prescription de traitements médicamenteux cardiovasculaires en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde chez les patients souffrant de schizophrénie a permis de réduire la mortalité. En effet, la mortalité chez les patients schizophrènes n'ayant pas reçu de traitement était plus élevée avec un HR (Hazard Ratio) à 8,78 (IC95% :4,37-17,64), contre un HR de 1,97 (IC95% :1,25-3,10) pour les patients schizophrènes ayant reçu ce traitement [61].

Plusieurs études indiquent une aggravation de l'écart de mortalité avec le temps. La revue systématique de Saha et al montrait déjà en 2007 cette aggravation de la mortalité, avec une augmentation des taux standardisés de mortalité (toutes causes

confondues) des années 70 jusqu'aux années 90, sur l'analyse d'études réalisées dans 25 pays différents. Les auteurs émettaient comme hypothèse que les patients souffrant de schizophrénie n'avaient pas bénéficié des progrès des dernières décennies concernant l'augmentation de l'espérance de vie [90].

Plusieurs études suggèrent que cette aggravation est corrélée avec des écarts de prise en charge [6,16,64].

L'évolution du tabagisme est un exemple important, et est analysé dans plusieurs études [15,64]. L'arrêt du tabac est associé significativement à une amélioration de l'espérance de vie. Les politiques de prévention sur le risque du tabac ont permis une réduction de sa consommation dans la population générale, le tabagisme chez l'adulte passant de 55% à 18% aux Etats unis par exemple. En revanche, une telle diminution n'a pas été observée pour les patients souffrant de schizophrénie [16].

Cette disparité concerne également l'évolution dans la prise en charge. Une étude de Attar et al montre une persistance de l'écart entre les patients ayant une schizophrénie et la population générale concernant la fréquence des interventions réalisées devant un syndrome coronarien au cours des deux dernières décennies [6].

Ceci illustre l'impact de l'inégalité de la prise en charge et du déficit dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies cardiovasculaires, sur la mortalité chez les patients souffrant de schizophrénie.

B. Causes de l'écart dans l'efficacité de la prise en charge

Il est important de s'interroger sur les causes d'une telle inégalité de prise en charge. Nous avons vu que les caractéristiques des patients ayant une schizophrénie et de leurs symptômes n'étaient pas suffisante pour expliquer le problème de la moins bonne gestion du risque cardiovasculaire. Des facteurs liés au système de soin et à son manque d'adaptation face à la pathologie psychiatrique sont également à mettre en cause.

1. Perception de la pathologie psychiatrique

On peut dégager de l'analyse de ces différentes études que la pathologie psychiatrique, en particulier la schizophrénie, induit une certaine difficulté, et génère fréquemment une certaine crainte chez les professionnels de santé, pouvant constituer parfois un frein à la réalisation des soins nécessaires chez ces patients à risque. Cela rejoint les conclusions concernant l'impact de la symptomatologie de la schizophrénie sur le risque cardiovasculaire et les soins.

Certaines études montraient une réticence à soigner par crainte de complications dans la prise en charge liées à la pathologie psychiatrique, que ce soit pour les traitements médicamenteux ou plus invasifs [71,72]. Cette réticence atteint même le domaine de la prévention [16,97]. La symptomatologie de la schizophrénie, ainsi que le manque d'autonomie ou les difficultés socio-économiques fréquents dans cette maladie, peuvent compliquer la prise en charge. Il est donc aussi envisageable que les interrogations générées par cette maladie puissent avoir une influence sur la qualité de la prise en charge et sur la surmortalité.

De plus, nous avons déjà vu la problématique de l'information médicale et du consentement liée à la symptomatologie de la schizophrénie. Cette problématique peut expliquer en grande partie l'abstention thérapeutique, surtout quand le traitement concerné devient plus risqué si la compliance ou la compréhension des consignes est susceptible d'être mauvaise. Nous avons vu que les refus de soin pouvaient être plus fréquents chez les patients souffrant de schizophrénie.

Cependant cette difficulté liée à la gestion de la schizophrénie n'explique pas toutes les inégalités de prise en charge. C'est le cas pour les disparités dans la prévention ou dans la qualité des soins hospitaliers, et parfois même dans la décision de traitement. D'autres facteurs peuvent ainsi avoir un impact sur la prise en charge.

La symptomatologie psychiatrique mise au premier plan peut être responsable du sous diagnostic et du sous traitement, et donc de soins de moins bonne qualité chez les

patients ayant une schizophrénie. Nous avons déjà vu que le taux de maladies cardiovasculaires enregistrées était plus bas que le taux attendu chez les patients ayant une schizophrénie. L'étude de Heiberg et al montrait que la présence d'une schizophrénie diminuait les chances de recevoir des examens diagnostics cardiovasculaires. En l'occurrence elle mettait en évidence un lien avec la fréquence de la réalisation des interventions de revascularisation [48]. Le diagnostic et l'accès aux soins ont donc un rôle central dans cette problématique.

L'autre facteur à prendre en compte est celui d'une possible discrimination des patients présentant une schizophrénie dans la plupart des cas, et parfois même d'une stigmatisation. Les stéréotypes ou une image erronée de la maladie mentale pourraient influencer la décision médicale, aboutissant ainsi à une inégalité et menant à des soins de moins bonne qualité et moins d'investissement de temps et de moyens que pour un patient sans pathologie psychiatrique. Cette problématique et ses conséquences éventuelles sur la qualité de prise en charge sont difficiles à mesurer. Certaines études ont tenté de l'objectiver.

Stumbo et al montrait dans leur étude que plus de la moitié des professionnels de santé interrogés pensaient que les patients ayant une schizophrénie se souciaient moins de leur santé, cela avait un impact sur la décision de fournir des soins préventifs [97]. D'après l'étude de Corrigan et al, les professionnels de santé ayant une vision plus stigmatisante envers des patients présentant un trouble mental doutaient plus de l'adhésion du patient, étaient moins disposés à prescrire un traitement ou à adresser le patient chez un spécialiste (dans le cas d'une lombalgie dans cette étude) [22].

Cela concerne également les professionnels de santé mental. Dans une étude en Suisse, Lauber et al concluent, après une enquête téléphonique avec un questionnaire, que les professionnels de santé mental pouvaient partager les mêmes stéréotypes sur la maladie mentale que la population générale [62].

Cette problématique de la perception négative de la maladie mentale, et surtout de la schizophrénie, participe à créer plus de démarcation entre la psychiatrie et la médecine

somatique, et donc une influence négative sur la qualité de la prise en charge, cardiovasculaire entre autres.

2. Une rupture entre la psychiatrie et la médecine somatique

Nous avons vu que certaines études montraient des difficultés des professionnels de santé à gérer la pathologie psychiatrique.

Mitchell et al, dans une revue de littérature pour expliquer le phénomène d'inégalité de prescription, mettaient en évidence qu'un « manque d'expertise en santé mentale » pour la plupart des médecins en soins primaires peut expliquer qu'ils puissent être moins enclins à fournir les soins chez les patients présentant une schizophrénie. Malgré cela, certaines études montrent une motivation des praticiens à fournir des soins aux personnes ayant des troubles mentaux. Cette difficulté par rapport à la maladie mentale peut avoir une influence négative sur la communication avec le patient [72]. Pour Maj, les généralistes pourraient fréquemment se sentir « mal à l'aise ou désarmés » face à des patients schizophrènes. Des connaissances insuffisantes en matière de santé mentale peuvent également expliquer la mauvaise interprétation ou la minimisation des symptômes physiques rapportés par le patient, expliquant le sous diagnostic des maladies cardiovasculaires chez les patients schizophrènes [68].

D'autre part, les psychiatres peuvent avoir également des difficultés concernant la pathologie somatique.

Nous avons déjà cité l'étude de Rouillon qui concluait à un niveau insuffisant de gestion des risques cardiovasculaires par les psychiatres chez les patients suivis pour une schizophrénie [89].

Mitchell et al montraient que la sous prescription de médicaments pour des maladies somatiques concerne aussi les médecins psychiatres. Les professionnels de santé mentale auraient plus de difficultés avec la prescription de traitements de maladies somatiques. De plus, certaines études ont montré que la santé physique des patients était fréquemment moins prise en charge par les psychiatres [72].

Cette démarcation entre la psychiatrie et la médecine somatique permet de mettre en évidence un manque de collaboration entre les professionnels de santé décrit par différentes études [10,68,72].

D'autre part, Bazin décrit un déficit dans la communication entre les psychiatres et les médecins généralistes dans la prise en charge psychiatrique des patients [10].

3. Défaut d'accès aux soins

Cette problématique peut varier d'un pays à un autre, en fonction du système de santé, de coût de la prise en charge ou de politiques de santé en vigueur.

La schizophrénie est fréquemment associée à un faible niveau socio-économique. Celui-ci, en plus d'avoir un impact négatif sur le mode de vie et donc sur le risque cardiovasculaire lui-même, peut lui aussi réduire l'accès aux soins pour les patients atteints de troubles mentaux [65].

C. Recommandations et gestion effective du risque cardiovasculaire

Les constats sur la diminution de l'espérance de vie, sur le risque accru de maladie cardiovasculaire, sur la fréquence élevée des facteurs de risque, par exemple du syndrome métabolique, sur l'augmentation des perturbations cardio-métaboliques induites par les traitements antipsychotiques ont poussé les autorités de santé à émettre des recommandations, des règles de bonne pratique et des mises en garde.

En France, Saravane et al ont publié en 2009 des recommandations pour le suivi somatique des patients souffrant de troubles mentaux sévères. Elles comprenaient la surveillance des paramètres cardio-métaboliques et de facteurs de risque

cardiovasculaire, des signes cliniques évocateurs de diabète, du mode de vie, ainsi que des antipsychotiques. Les auteurs recommandaient déjà de privilégier la coopération entre psychiatrie et médecine somatique, dans le but d'assurer un suivi continu, complet et adapté au patient [91].

Des recommandations de suivi et de traitement ont également été publiées au niveau européen, en 2009 par l'EPA (European Psychiatric Association), l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) et l'ESC (European Society of Cardiology). Elles préconisent un suivi semblable avec la surveillance des différents paramètres et la coopération entre les professionnels de santé [26].

La loi du 5 Juillet 2011 impose la réalisation d'un examen somatique complet dans les 24 heures suivant l'admission, en cas de soins sous contrainte.

La Fédération Française de Psychiatrie (FFP-CNPP) a publié en 2015 des recommandations de bonne pratique pour améliorer la prise en charge somatique des patients suivis en psychiatrie. Ces recommandations se rapprochent de celles de la publication de Saravane et al. La prise en charge du risque cardiovasculaire y figure, avec les spécificités liées à la schizophrénie. Nous allons résumer les recommandations concernant le risque cardiovasculaire et métabolique.

L'évaluation cardiovasculaire doit être systématique à chaque hospitalisation. Les facteurs de risque cardiovasculaire et le syndrome métabolique doivent être recherchés.

A l'examen clinique d'entrée, il faut donc recueillir les antécédents médicaux, familiaux, rechercher le tabagisme et les autres addictions, les informations sur le mode de vie et les conditions socio-économiques. Il faut rechercher les signes cliniques de diabète. L'examen clinique doit être complet, et l'IMC et la prise de la tension artérielle doivent être faits. Un bilan biologique (avec glycémie et bilan lipidique entre autres) ainsi qu'un électrocardiogramme (ECG) sont recommandés. Un suivi régulier de ces paramètres doit être instauré.

Une évaluation concernant le traitement antipsychotique est nécessaire. L'ECG doit être systématique. Un intervalle QTc supérieur à 450ms implique une surveillance, au-

dessus de 500ms, les antipsychotiques sont contre-indiqués. La surveillance de l'IMC est recommandée surtout en cas de traitement par clozapine, olanzapine, thymorégulateurs, antidépresseurs tricycliques et paroxétine et mirtazapine. Un bilan lipidique régulier sous traitement antipsychotique typique, et une surveillance du diabète pour les antipsychotiques de deuxième génération sont conseillés [36].

Concernant la prise en charge ambulatoire, cette recommandation insiste aussi sur la nécessité pour le patient d'avoir un médecin généraliste traitant, et sur le besoin de communication et de collaboration entre le psychiatre et le médecin généraliste.

La question des aidants familiaux ou communautaires et de la réduction de la stigmatisation est également abordée [36].

En 2018, l'HAS a émis des recommandations sur la prise en charge cardiovasculaire en ambulatoire. Elle préconise une meilleure communication et une coordination entre la structure de soin psychiatrique ambulatoire et le médecin généraliste, pour la prise en charge somatique. La « coordination du parcours de santé », sur le principe du case-management, pourrait être sous la direction d'une équipe de professionnels de santé. Des améliorations sur le plan institutionnel et communautaire sont aussi abordées [47].

En hospitalisation, le contrôle du risque cardiovasculaire pourrait être moins difficile à appliquer qu'en ambulatoire.

Concernant les établissements hospitaliers, en service de psychiatrie, la présence de médecins généralistes permet de coordonner les soins somatiques.

Dans l'étude de Danel et al de 2011, les auteurs concluaient à une prise de conscience du risque cardiovasculaire par les services de soin psychiatrique et une meilleure collaboration avec les spécialités somatiques. Un médecin somaticien intervenait dans 82,8% des services de psychiatrie étudiés [23].

D. Cas particuliers

1. Patients âgés

Nous avons vu précédemment que la mortalité cardiovasculaire survient plus tôt dans la schizophrénie [115]. L'espérance de vie des patients souffrant de schizophrénie a tendance à augmenter, malgré l'écart observé avec celle de la population générale [9]. De nombreuses problématiques sont liées à l'avancée en âge.

Le vieillissement induit une difficulté supplémentaire dans l'accès aux soins. Les troubles neurocognitifs secondaires au vieillissement peuvent altérer l'expression des symptômes mais également la recherche de soins. De plus, l'isolement social et la précarité associés à la schizophrénie peuvent aggraver cette situation [9].

La prudence s'impose concernant la prescription de psychotropes, en particulier pour les antipsychotiques.

2. Première prises en charge

La première prise en charge est spécifique pour les patients jeunes commençant à présenter des symptômes de la schizophrénie.

La revue de Littérature de Frajerman et al étudie les spécificités de la prise en charge cardiovasculaire chez les patients jeunes. Une surmortalité a été objectivée chez ces patients dès le début de l'évolution de la pathologie. Pour les patients présentant un premier épisode psychotique, la mortalité est maximale les premières années. Celle-ci est due principalement à des causes somatiques, l'évolution des anomalies métaboliques pouvant être rapide [39]. Nous avons déjà évoqué la mortalité plus importante chez les patients non traités, d'où l'intérêt d'instaurer rapidement une prise en charge.

3. Problématique liée à la COVID-19

La crise sanitaire secondaire à la COVID-19 a compliqué de manière générale la prise en charge des patients suivis pour schizophrénie.

Certains auteurs considèrent que les patients ayant une schizophrénie pourraient avoir plus de risque de se transmettre le virus [59]. Cela fait toujours l'objet de controverse, certaines études, d'après la revue de Brown et al, montreraient une problématique par rapport à l'application des gestes de protection et de distanciation chez ces patients [12].

Ce virus pourrait avoir un impact sur la symptomatologie psychiatrique chez les patients souffrant de schizophrénie. Premièrement, la situation liée à la COVID-19 constitue un stress psychologique, auquel s'ajoute l'isolement et dans certains cas l'aggravation d'un état de précarité. En outre, la crise liée à la COVID-19 a pu avoir un impact sur les prises en charges psychiatrique, hospitalières ou ambulatoires. Nous avons déjà vu la corrélation entre les troubles psychiatriques non stabilisés et le risque cardiovasculaire. De plus, Brown et al suggèrent un effet éventuel de l'infection virale sur les symptômes psychotiques, comme cela a pu être observé lors d'autres pandémies [12].

Le risque cardiovasculaire est à prendre en compte, comme le rappelle l'étude de Kozloff et al. Le tabagisme, les maladies cardiovasculaires, le diabète, ainsi que les maladies respiratoires chroniques sont plus fréquents chez les patients souffrant de schizophrénie. Ce sont des facteurs de mauvais pronostic de la maladie, de complications ou de décès. Certaines interactions avec les antipsychotiques nécessitent davantage de prudence dans la prescription et la surveillance [59].

Cette crise impose donc de revoir la prise en charge somatique des patients en psychiatrie.

Cela peut être souligné par l'étude française de Fond et al, montrant une mortalité plus élevée pour les patients schizophrènes hospitalisés et atteints de la COVID-19, par rapport aux patients n'ayant pas de troubles psychiatriques, à savoir 26,7% contre 8,7%. Avec un odds ratio de 4,36 (IC95% :1,09-17,44) après une analyse multivariée prenant en compte les comorbidités (score de Charlson), le tabagisme, l'âge et le sexe [38].

E. Perspectives d'amélioration de la prise en charge cardiovasculaire

La diminution de l'espérance de vie chez les patients schizophrènes liée aux maladies cardiovasculaires, les étiologies de cette surmortalité, le profil particulier des patients suivis pour une schizophrénie suscitent des interrogations sur l'adaptation de la prise en charge. Même si une prise de conscience a opéré et que les soins psychiatriques et somatiques ont apporté des réponses, la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie gère encore insuffisamment le risque cardiovasculaire. L'accès aux soins pour les patients ayant une schizophrénie est insuffisant et doit être favorisé.

L'ensemble des résultats commentés précédemment ainsi que la littérature scientifique suggèrent certaines perspectives d'amélioration de cette prise en charge.

1. Coopération entre les professionnels de santé et organisation des soins

On peut constater devant les résultats sur l'écart de la prise en charge que l'organisation des soins somatiques n'est pas toujours adaptée aux besoins des patients souffrant de schizophrénie. La psychiatrie quant à elle présente des difficultés dans la prise en charge somatique, en particulier en ambulatoire, où la gestion des comportements à risque et la surveillance clinique et paraclinique sont plus compliquées.

Il est possible devant ces constats qu'une meilleure sensibilisation voire une meilleure formation sur les maladies psychiatriques puissent améliorer les résultats de la prise en charge. Cela pourrait également diminuer la stigmatisation responsable elle aussi de l'inégalité des soins. D'autre part, une plus grande implication de la psychiatrie dans les problématiques somatiques, et une meilleure formation des professionnels de santé mental sur ce sujet, permettraient une prise en charge plus adaptée et efficace.

Une meilleure coopération entre la psychiatrie et la médecine somatique est promue, un partage des compétences et des ressources pouvant être une réponse aux difficultés dans les prises en charge des patients suivis pour une schizophrénie.

En l'occurrence, cette coopération pourrait aboutir à une meilleure organisation des soins.

Une meilleure organisation des soins a pu montrer des résultats sur le risque cardiovasculaire chez les patients présentant un trouble mental dans l'étude de Druss et al. Concernant le programme d'organisation des soins évalué dans cette étude (PCARE : Primary Care Access, Referral and Evaluation), les patients inclus avait un score de Framingham significativement plus bas par rapport aux patients suivant les soins classiques [33].

Docherty et al décrivent l'importance d'une meilleure transmission des informations médicales entre les services de psychiatrie et de médecine somatique. Ils suggèrent aussi une meilleure collaboration entre les deux spécialités pour améliorer l'accès aux soins et leur efficacité dans le cadre des consultations en soin primaire [32].

Il est important de s'interroger sur les soins ambulatoires. La prise en charge psychiatrique ambulatoire est de plus en plus favorisée, mais celle-ci s'accompagne de complications de suivi. Lawrence et Kisely proposait déjà en 2010 comme solution aux défauts de prise en charge somatique une meilleure coordination des soins par les équipes de soin psychiatrique, sur le modèle du « case management », avec une meilleure communication avec les professionnels de santé et plus d'implication de la psychiatrie. Cette prise en charge peut favoriser plus de prévention et d'intervention précoce [65].

Cette méthodologie fait partie des recommandations de l'HAS de 2018 [47].

2. Prévention

Nous avons pu observer qu'une grande partie des étiologies étaient liées à des facteurs de risque évitables, donc accessible à la prévention. Une action de prévention

sur le tabagisme et les autres addictions, sur l'alimentation et la sédentarité est à privilégier.

Les études de Docherty et al, et Lawrence et Kisely soulignent l'importance de la prévention primaire, ainsi que de campagnes et de programmes pour la prévention de la santé [32,65].

La prise en charge addictologique peut permettre des soins plus efficaces, nous avons déjà évoqué que l'abus de substance était impliqué dans la surmortalité. De plus, nous avons vu que la problématique addictologique était associée à une moins bonne adhésion aux soins et une mauvaise observance médicamenteuse.

L'effet du sevrage tabagique sur l'espérance de vie a été démontré. L'arrêt du tabac a été associé à un gain d'années de vie, de 10 ans pour les patients de 25 à 34 ans par exemple. Son effet sur la réduction du risque de mortalité cardiovasculaire a été démontré y compris chez les patients souffrant de schizophrénie [16].

Vancampfort et al ont étudié en 2019 dans une revue de 27 méta-analyses l'effet des différentes thérapies et interventions sur les facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients souffrant de schizophrénie.

Les interventions les plus efficaces sur la perte de poids étaient les prises en charge individuelles pour un conseil sur le mode de vie, adaptées aux spécificités de chaque patient. La pratique d'exercice physique avait également un effet significatif sur le poids. La psychoéducation et le conseil diététique seul avait un effet moyen. La thérapie cognitivo-comportementale ainsi que les conseils organisés en groupe avaient un effet plus modeste sur le poids [108].

L'utilisation de certains médicaments a également été étudiée. Vancampfort et al ont conclu que la prescription de metformine pouvait être associée à un effet moyen sur le poids, la cholestérolémie, la glycémie ainsi qu'un effet sur la résistance à l'insuline. Son action sur l'hémoglobine glyquée, la triglycéridémie et le cholestérol HDL est plus

modeste [108]. Ce traitement nécessite une certaine prudence par rapport aux effets secondaires, et son utilisation doit rester appropriée [39].

L'emploi du topiramate a pu être associé à un effet significatif sur le cholestérol LDL sur le poids et les triglycérides [108].

En plus des substituts nicotiques et du conseil pour le sevrage tabagique, certains auteurs suggèrent une prescription plus fréquente de médicaments d'aide au sevrage tabagique tels que la varenicline [16].

Enfin, pour certains auteurs, la recherche d'un traitement de l'inflammation spécifique à la schizophrénie, en complément de l'action sur le mode de vie favorisant les réactions inflammatoires à savoir le tabagisme et le régime alimentaire, serait une piste de traitement de la schizophrénie [37].

Cette prévention doit s'accompagner d'une prudence et d'une évaluation concernant la prescription des traitements antipsychotiques, afin d'éviter de favoriser les troubles cardio-métaboliques.

3. Première prise en charge

Plusieurs éléments indiquent la nécessité d'une prise en charge précoce.

Premièrement, sur le plan psychiatrique, une prise en charge efficace et adaptée dès le premier épisode psychotique, avec la construction d'une alliance thérapeutique peut favoriser une meilleure adhésion aux soins ainsi qu'une meilleure observance médicamenteuse, comme nous l'avons vu avec l'étude de Velligan et al [109]. De plus, la mortalité et le risque cardiovasculaire seraient plus élevés chez les patients souffrant de schizophrénie non traitée. Enfin, nous avons vu que la symptomatologie, plus grave sans suivi ni traitement, compromet la prise en charge et favorise plus de comportements à risques.

Une prévention et un traitement des facteurs de risque cardiovasculaire mis en place de manière précoce peuvent être décisifs dans l'évolution de la santé du patient par la suite, et permet des résultats plus importants sur l'augmentation de l'espérance de vie.

Nous avons vu au début de la deuxième partie, la fréquence plus élevée d'anomalies métaboliques chez les jeunes patients souffrant de schizophrénie par rapport aux individus sains de la même tranche d'âge [39,87].

Dans le cas du sevrage tabagique, le gain obtenu en espérance de vie est plus élevé chez les patients les plus jeunes [16].

Le choix du traitement doit être prudent, les effets cardio-métaboliques des antipsychotiques étant plus importants chez les plus jeunes patients [45].

THESE SOUTENUE PAR M. DELESSE Jean-François

CONCLUSIONS

La schizophrénie est associée à une espérance de vie plus faible et à une mortalité accrue pour des causes allant du suicide aux pathologies somatiques. Parmi les causes dites « naturelles », la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires se distingue toujours. En effet, on retrouve dans la schizophrénie un risque cardiovasculaire plus important que dans la population générale. Les patients souffrant de schizophrénie présentent en effet plus de troubles métaboliques, d'obésité ou surpoids, et d'hypertension artérielle.

Ce risque cardiovasculaire élevé provient de plusieurs étiologies.

Premièrement, le mode de vie des patients souffrant de schizophrénie se caractérise plus fréquemment par le tabagisme, l'alimentation malsaine et le manque d'activité physique, par rapport à la population générale.

De plus, la schizophrénie présente des mécanismes physiopathologiques favorables aux maladies cardiovasculaires, puisque aboutissant à des troubles cardio-métaboliques. Comme les étiologies de la schizophrénie elle-même, ces mécanismes sont complexes et relativement peu connus.

Au-delà des facteurs intrinsèques de la schizophrénie, le facteur pharmacologique intervient également. Les traitements antipsychotiques surtout ont des effets secondaires favorisant le surpoids, les troubles métaboliques, les atteintes de la fonction cardiaques et les arythmies. Ils contribuent avec les autres facteurs au risque cardiovasculaire et donc à la mortalité, même si l'absence de traitement peut être plus dommageable. Leur risque ne doit cependant pas être sous-estimé et la prudence s'impose dans leur prescription.

Enfin, la symptomatologie psychiatrique de la schizophrénie participe à cette surmortalité car elle complique la prise en charge et la décision médicale de traitement. Toutefois, il apparaît que l'impact sur la demande de soins et sur l'aspiration à une meilleure santé physique n'est pas important et qu'une prise en charge adaptée de ces patients est décisive.

Cela induit un questionnement sur la prise en charge somatique des patients souffrant de schizophrénie. Cette prise en charge semble inadaptée au risque cardiovasculaire caractéristique de cette maladie, mais surtout aux problématiques des patients souffrant de schizophrénie.

On peut constater effectivement une inégalité de prise en charge par rapport à la population générale. Cette inégalité apparaît en partie dans un contexte de difficultés réelles dues à la pathologie psychiatrique. Mais malheureusement, elle survient aussi à cause d'une certaine stigmatisation de la schizophrénie dans le milieu médical, et surtout à un manque de compréhension, de communication et de coopération entre les médecines psychiatrique et somatique.

Il apparaît qu'une meilleure coordination des soins somatiques des patients souffrant de schizophrénie (ou de troubles mentaux en général), marquée par une coopération effective entre les différents acteurs de soins et l'ensemble des spécialités, prônée depuis plusieurs années, pourrait améliorer les résultats de cette prise en charge et donc de la mortalité. Le travail de cette prise en charge en coopération pourrait se focaliser, en plus du parcours coordonné de soin, sur une prévention plus efficace du risque cardiovasculaire. Cette prise en charge doit être la plus précoce possible, car une intervention en début d'évolution de la maladie pourrait être associée à de bien meilleurs résultats sur l'espérance de vie de ces patients.

Le Président du jury,

Pr. CHAUVET-GELINIER



Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 8 Janvier 2021
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

Bibliographie

1. Abidi O, Vercherin P, Massoubre C, Bois C. Le risque cardiovasculaire global des patients atteints de schizophrénie hospitalisés en psychiatrie au CHU de Saint-Etienne. *Encephale*. 2019;45(3):200-206
2. Abosi O, Lopes S, Schmitz S, Fiedorowicz JG. Cardiometabolic Effects of Psychotropics Medications. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018 Jan 10;36(1)
3. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). Chiffres clés 2018 de la psychiatrie. 26 Juillet 2019. www.atih.santé.fr (consulté le 01/10/2020)
4. Andor M, Dehelean L, Romosan AM, Buda V, et al. A novel approach to cardiovascular disturbances in patients with schizophrenia spectrum disorders treated with long-acting injectable medication. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:349-355
5. Annamalai A, Kosir U, Tek C. Prevalence of obesity and diabetes in patients with schizophrenia. *World J Diabetes*. 2017 Aug 15;8(8):390-396
6. Attar R, Jensen SE, Nielsen RE, Polcwiartek C. Time Trends in the Use of Coronary Procedures, Guidelines-Based Therapy, and All-Cause Mortality following the Acute Coronary Syndrome in Patients with Schizophrenia. *Cardiology*. 2020;145(7):401-409
7. Attar R, Johansen MB, Valentin JB, Aagaard J, Jensen SE. Treatment following myocardial infarction in patients with schizophrenia. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189289
8. Barbui C, Gastaldon C, Papola D, Ostuzzi G. Antipsychotic drug exposure and risk of myocardial infarction. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2017 Feb;26(1):18-21
9. Bazin N, Manetti A, Clément JP. Pathologies délirantes. In: Clément JP, Calvet B. *Psychiatrie de la personne âgée*. 2^{ème} édition. Lavoisier. 2019. p. 152-163
10. Bazin N. Quel suivi médical au long cours pour les patients schizophrènes ? Quels acteurs de soins ? *Encephale*. 2007;(1):S33-S35
11. Berry A, Drake RJ, Webb RT, Ashcroft DM, Carr MJ, Yung AR. Investigating the Agreement Between Cardiovascular Disease Risk Calculators Among People Diagnosed With Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2018;9:685

12. Brown E, Gray R, LoMonaco S, O'Donoghue B, et al. The potential impact of COVID-19 on psychosis: A rapid review of contemporary epidemic and pandemic research. *Schizophr Res.* 2020 Aug;222:79-87
13. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 1997 Dec;171:502-508
14. Buhagiar K, Parsonage L, Osborn DPJ. Physical health behaviours and health locus of control in people with schizophrenia-spectrum disorder and bipolar disorder: a cross-sectional comparative study with people with non-psychotic mental illness. *BMC Psychiatry.* 2011;11:104
15. Casadebaig F, Philippe A, Guillaud-Bataille JM, Gausset MF, Quemada N, Terra JL. Schizophrenic patients: physical health and access to somatic care. *Eur Psychiatry.* 1997;12:289-293
16. Cather C, Pachas GN, Cieslak KM, Evins AE. Achieving Smoking Cessation in Individuals with Schizophrenia: Special Considerations. *CNS Drugs.* 2017 Jun;31(6):471-481
17. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018 Oct;44(6):1195-1203
18. Chaumette B, Kebir O, MamLamFook C, Bourgin J, et al. Stress et transition psychotique : revue de la littérature. *Encéphale* (2016),<http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2015.10.001>
19. Chen WY, Chen LY, Liu HC, Wu CS, et al. Antipsychotic medications and stroke in schizophrenia: A case-crossover study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179424
20. Citrome L, Collins JM, Nordstrom BL, Rosen EJ, et al. Incidence of Cardiovascular Outcomes and Diabetes Mellitus Among Users of Second-Generation Antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2013 Dec;74(12):1199-1206
21. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry.* 2017 Jun;16(2):163-180
22. Corrigan PW, Mittal D, Reaves CM, Haynes TF. Mental health stigma and primary health care decisions. *Psychiatry Res.* 2014 Aug 15;218:35-38

23. Danel T, Deconstanza P, Deprince J, Elouahi F, et al. La santé physique des personnes souffrant de schizophrénie : implication du dispositif de soins psychiatriques. *L'Information psychiatrique*. 2011;87:215-222
24. Danion C, Domenech P, Demily C, Franck N. Symptômes psychotiques dans les affections médicales générales de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Psychiatrie*, 37-297-A-10, 2007
25. Daumit GL, Pronovost PJ, Anthony CB, Guallar E, Steinwachs DM, Ford DE. Adverse events during medical and surgical hospitalizations for persons with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Mar;63(3):267-272
26. DeHert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. 2009 Sep;24(6):412-424
27. DeHert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Mar;20(1):31-40
28. deMooij LD, Kikkert M, Theunissen J, Beekman ATF, et al. Dying Too Soon: Excess Mortality in Severe Mental Illness. *Front Psychiatry*. 2019;10:855
29. Dervaux A, Laqueille X. Tabac et schizophrénie : aspects épidémiologiques et cliniques. *Encephale*. 2008;34:299-305
30. Dickerson FB, McNary SW, Brown CH, Kreyenbuhl J, Goldberg RW, Dixon LB. Somatic healthcare utilization among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *Med Care*. 2003 Apr;41(4):560-570
31. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, Mc Guire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2013 Feb;47(2):197-207
32. Docherty M, Stubbs B, Gaughran F. Strategies to deal with comorbid physical illness in psychosis. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2016 Jun;25(3):197-204
33. Druss BG, Esenwein SA, Compton MT, Rask KL, Zhao L, Parker RM. The Primary Care Access Referral, and Evaluation (PCARE) Study: A Randomized Trial of Medical Care Management for Community Mental Health Settings. *Am J Psychiatry*. 2010;167:151-159

34. Emul M, Kalelioglu T. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis treat.* 2015;11:2493-2503
35. Engels G, Francke AL, vanMeijel B, Douma JG, et al. Clinical Pain in Schizophrenia: A Systematic Review. *J Pain.* 2014 May;15(5):457-467
36. Fédération Française de Psychiatrie-Conseil National Professionnel de Psychiatrie (FFP-CNPP). Recommandation de bonne pratique en psychiatrie : Comment améliorer la prise en charge somatique des patients ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique. Juin 2015
37. Fond G, Lançon C, Korchia T, Auquier P, Boyer L. The Role of Inflammation in the Treatment of Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2020;11:160
38. Fond G, Pauly V, Orleans V, Antonini F, et al. Increased in-hospital mortality from COVID-19 in patients with schizophrenia. *Encephale.* 2020 Jul 30:S0013-7006(20)30188-3
39. Frajerman A, Morin V, Chaumette B, Kebir O, Krebs MO. Prise en charge des comorbidités cardio-vasculaires chez les jeunes patients souffrant d'une psychose débutante : état des lieux et perspectives thérapeutiques. *Encephale* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.03.007>
40. Franck N. Clinique de la schizophrénie. *EMC – Psychiatrie.* 2013;10(1):1-16 [Article 37-282-A-20]
41. Frimas V, Roberge C, Perroux D, Dauvillier JM. Surveillance cardiologique des patients traités par neuroleptiques : évaluation et évolution d'un protocole hospitalier. *Encephale.* 2008 Oct;34(5):467-476
42. Goueslard K, Petit JM, Cottenet J, Chauvet-Gelinier JC, Jollant F, Quantin C. Increased Risk of Rehospitalisation for Acute Diabetes Complications and Suicide Attempts in Patients With Type 1 Diabetes and Comorbid Schizophrenia. *Diabetes Care.* 2018 Nov;41(11):2316-2321
43. Gourier-Frery C, ChanChee C, Beltzer N. Prévalence de la schizophrénie et autres troubles psychotiques en France métropolitaine. *Eur Psychiatrie.* 2014 Nov;29(8):265
44. Goyal H, Awad HH, Ghali JK. Role of cannabis in cardiovascular disorders. *J Thorac Dis.* 2017 Jul;9(7):2079-2092

45. Grajales D, Ferreira V, Valverde AM. Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells*. 2019 Nov;8(11):1336
46. Ha C, Decool E, ChanChee C. Mortalité des personnes souffrant de troubles mentaux. Analyse en causes multiples des certificats de décès en France, 2000-2013. *Bull Epidemiol Hebd*. 2017 Oct 24;(23):500-508
47. Haute Autorité de Santé (HAS). Coordination entre le médecin généraliste et les différents acteurs de soin dans la prise en charge des patients adultes souffrant de troubles mentaux. Etat des lieux, repères et outils pour une amélioration. Septembre 2018
48. Heiberg IH, Nesvåg R, Balteskard L, Bramness JG, et al. Diagnostic tests and treatment procedures performed prior to cardiovascular death in individuals with severe mental illness. *Acta Psychiatr Scand*. 2020 May;141(5):439-451
49. Henderson DC, Vincenzi B, Andrea NV, Ulloa M, Copeland PM. Pathological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. *Lancet Psychiatry*. 2015 May;2(5):452-464
50. Hippisley-Cox J, Parker C, Coupland C, Vinogradova Y. Inequalities in the primary care of patients with coronary heart disease and serious mental health problems: a cross-sectional study. *Heart*. 2007 Oct;93(10):1256-1262
51. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath J, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017 Apr;4(4):295-301
52. Hsu WY, Lin CL, Kao CH. A Population Cohort Study on Peripheral Arterial Disease in Patients with Schizophrenia. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148759
53. Ijaz S, Bolea B, Davies S, Savovic J, et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews. *BMC Psychiatry*. 2018;18:275
54. Jayatilleke N, Hayes RD, Chang CK, Stewart R. Acute general hospital admissions in people with serious mental illness. *Psychol Med*. 2018 Dec;48(16):2676-2683
55. Jeon SW, Kim YK. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct;18(10):2174

56. Joyce EM. Organic psychosis: The pathobiology and treatment of delusions. *CNS Neurosci Ther.* 2018 Jul;24(7):598-603
57. Kontopantelis E, Olier I, Planner C, Reeves D, et al. Primary care consultation rates among people with and without severe mental illness: a UK cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. *BMJ Open.* 2015;5(12):e008650
58. Kornetova EG, Kornetov AN, Mednova IA, Dubrovskaya, et al. Changes in Body Fat and Related Biochemical Parameters Associated With Atypical Antipsychotic Drug Treatment in Schizophrenia Patients With or Without Metabolic Syndrome. *Front Psychiatry.* 2019;10:803
59. Kozloff N, Mulsant BH, Stergiopoulos V, Voineskos AN. The COVID-19 Global Pandemic: Implications for People With Schizophrenia and Related Disorders. *Schizophr Bull.* 2020 Apr 28:sbaa051
60. Kreyenbuhl J, Dixon LB, McCarthy JF, Soliman S, Ignacio RV, Valenstein M. Does Adherence to Medications for Type 2 Diabetes Differ Between Individuals With Vs Without Schizophrenia? *Schizophr Bull.* 2010 Mar;36(2):428-435
61. Kugathasan P, Horsdal HT, Aagaard J, Jensen SE, Laursen TM, Nielsen RE. Association of Secondary Preventive Cardiovascular Treatment After Myocardial Infarction With Mortality Among Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2018 Dec;75(12):1234-1240
62. Lauber C, Nordt C, Braunschweig C, Rössler W. Do mental health professionals stigmatize their patients? *Acta Psychiatr Scand.* 2006;113(429):51-59
63. Laursen TM, Munk-Olsen T, Gasse C. Chronic Somatic Comorbidity and Excess Mortality Due to Natural Causes in Persons with Schizophrenia or Bipolar Affective Disorder. *PLoS One.* 2011 Sep 14;6(9):e24597
64. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess Early Mortality in Schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10:425-448
65. Lawrence D, Kisely S. Inequalities in healthcare for people with severe mental illness. *J Psychopharmacol.* 2010 Nov;24(4):61-68
66. Liu HC, Yang SY, Liao YT, Chen CC, Kuo CJ. Antipsychotic Medications and Risk of Acute Coronary Syndrome in Schizophrenia: A Nested Case-Control Study. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163533

67. Loas G, Azi A, Noisette C, Yon V. Mortalité et causes de décès dans la schizophrénie : étude prospective entre dix et 14 ans d'une cohorte de 150 sujets. *Encephale*. 2008;34(1):54-60
68. Maj M. Santé somatique et soins somatiques des personnes atteintes de schizophrénie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie, 37-650-A-10, 2009
69. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76
70. Millet B, Vanelle JM, Benyaya J. Prescrire les psychotropes. 2^{ème} édition. Elsevier Masson. 2014
71. Mitchell AJ, Lawrence D. Revascularisation and mortality rates following acute coronary syndromes in people with severe mental illness: comparative meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2011 Jun;198(6):434-441
72. Mitchell AJ, Lord O, Malone D. Difference in the prescribing of medication for physical disorders in individuals with v. without mental illness: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2012 Dec;201(6):435-443
73. Mitchell AJ, Vancampfort D, DeHert M, Stubbs B. Do people with mental illness receive adequate smoking cessation advice? A systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015 Jan-Feb;37(1):14-23
74. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, vanWinkel R, Yu W, DeHert M. Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull*. 2013 Mar;39(2):306-318
75. MonduitdeCaussade L. Perception et vécu de la maladie somatique selon les formes cliniques de schizophrénie. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2013 Mar;171(2):65-71
76. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci*. 2015;9:372
77. Nørgaard HCB, SchouPedersen H, Fenger-Grøn M, Vestergaard M, et al. Schizophrenia and attendance in primary healthcare: a population-based matched cohort study. *Scand J Prim Health Care*. 2019;37(3):358-365
78. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup S. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1172-1181

79. Oud MJT, Meyboom-deJong B. Somatic diseases in patients with schizophrenia in general practice: their prevalence and health care. *BMC Fam Pract.* 2009;10:32
80. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet.* 2016 Jul 2;388(10039):86-97
81. Owen-Smith A, Stewart C, Green C, Ahmedani BK. Adherence to Common Cardiovascular Medications in Patients with Schizophrenia vs. Patients without Psychiatric Illness. *Gen Hosp Psychiatry.* 2016 Jan-Feb;38:9-14
82. Penninx B, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanism, and implications. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018 Mar; 20(1):63-73
83. Piano MR. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. *Alcohol Res.* 2017;38(2):219-241
84. Poluzzi E, Raschi E, Koci A, Moretti U, et al. Antipsychotics and Torsadogenic Risk: Signals Emerging from the US FDA Adverse Event Reporting System Database. *Drug Saf.* 2013 Jun;36(6):467-479
85. Prochaska JJ, Das S, Young-Wolff KC. Smoking, Mental Illness, and Public Health. *Annu Rev Public Health.* 2017 Mar 20;38:165-185
86. Raschi E, Poluzzi E, Godman B, Koci A. PLoS One. Torsadogenic Risk of Antipsychotics: Combining Adverse Event Reports with Drug Utilization Data across Europe. *PLoS One.* 2013;8(11):e81208
87. Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB, Dieset I, Andreassen OA. Increased Mortality in Schizophrenia Due to Cardiovascular Disease- A Non-Systematic Review of Epidemiology, Possible Causes, and Interventions. *Front Psychiatry.* 2014 Sep 26;5:137
88. Roberts L, Roalfe A, Wilson S, Lester H. Physical health care of patients with schizophrenia in primary care: a comparative study. *Fam Pract.* 2007;24:34-40
89. Rouillon F, Van Ganse, Vekhoff P, Arnaud R, Depret-Bixio L, Dillenschneider A. Niveau de vigilance des psychiatres pour les facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients schizophrènes. *Encephale.* 2015;41:70-77
90. Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia: Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time? *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Oct;64(10):1123-1131

91. Saravane D, Feve B, Frances Y, Corruble E, et al. Elaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. *Encephale*. 2009;35:330-339
92. Smith DJ, Langan J, McLean G, Guthrie B, Mercer SW. Schizophrenia is associated with excess multiple physical-health comorbidities but low levels of recorded cardiovascular disease in primary care: cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013 Apr 17;3(4):e002808
93. Spertus J, Horvitz-Lennon M, Abing H, Normand SL. Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: a meta-analysis. *NPJ Schizophr*. 2018;4:12
94. Stahl SM. *Psychopharmacologie essentielle. Le guide du prescripteur*. Traduction de la 5^e édition américaine. Lavoisier; 2016
95. Stoner SC. Management of serious cardiac adverse effects of antipsychotic medications. *Ment Health Clin*. 2017 Nov;7(6):246-254
96. StorchJakobsen A, Speyer H, Norgaard HCB, Hjorthoj C, et al. Associations between clinical and psychosocial factors and metabolic and cardiovascular risk factors in overweight patients with schizophrenia spectrum disorders – Baseline and two-years finding from the CHANGE trial. *Schizophr Res*. 2018 Sep;199:96-102
97. Stumbo SP, Yarborough BJH, Yarborough MT, Green CA. Perspectives on Providing And Receiving Preventive Health Care From Primary Care Providers and Their Patients With Mental Illnesses. *Am J Health Promot*. 2018 Nov;32(8):1730-1739
98. Swildens W, Termorshuizen F, deRidder A, Smeets Hugo, Engelhard IM. Somatic Care with a Psychotic Disorder. Lower Somatic Health Care Utilization of Patients with a Psychotic Disorder Compared to Other Patient Groups and to Controls Without a Psychiatric Diagnosis. *Adm Policy Ment Health*. 2016;43:650-662
99. Tebeka S, Airagnes G, Limosin F. Antipsychotiques : quand et comment les prescrire ? *Rev Med Interne* (2017), <https://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016/j.revmed.2016.12.007>
100. Tek C, Kucukgoncu S, Guloksuz S, Woods SW, Srihari VH, Annamalai A. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. *Early Interv Psychiatry*. 2016 Jun;10(3):193-202

101. Thomas P, Amad A, Fovet T. Schizophrénie et addictions : les liaisons dangereuses. *Encephale* 2016;42:3S18-3S22
102. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, Alexanderson K, Tanskanen A. Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. *Am J Psychiatry*. 2016 Jun 1;173(6):600-606
103. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Björkenstam C, et al. Antipsychotic Treatment and Mortality in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015 May;41(3):656-663
104. Tréhout M, Dollfus S. L'activité physique chez les patients atteints de schizophrénie : de la neurobiologie aux bénéfices cliniques. *Encephale* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.05.005>
105. Trojak B, Astruc K, Pinoit JM, Chauvet-Gelinier JC, Ponavoy E, Bonin B, Gisselman A. Hypokaliemia is associated with lengthening of QT interval in psychiatric patients on admission. *Psychiatry Res*. 2009 Oct 30;169(3):257-260
106. Vaille C, Védie C, Azorin JM. Mort subite, antipsychotiques et schizophrénie. *Annales Médico-psychologiques*. 2011;169:269-275
107. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, Probst M, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*. 2016 Jun;15(2):166-174
108. Vancampfort D, Firth J, Correll CU, Solmi M, et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry*. 2019 Feb;18(1):53-66
109. Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, Kramata P, Docherty JP. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:449-468
110. Ventriglio A, Baldessarini RJ, Vitrani G, Bonfitto I, et al. Metabolic Syndrome in Psychotic Disorder Patients Treated With Oral and Long-Acting Injected Antipsychotics. *Front Psychiatry*. 2019 Jan 16;9:744
111. Vermeulen J, vanRooijen G, Doedens P, Numminen E, vanTricht M, deHaan L. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with

- schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2017 Oct;47(13):2217-2228
112. Vincenzi B, Greene CM, Ulloa M, Parnarouskis L, Jackson JW, Henderson DC. Lithium or Valproate Adjunctive Therapy to Second-generation Antipsychotics and Metabolic Variables in Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *J Psychiatr Pract.* 2016 May;22(3):175-182
113. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in Mental Disorders and Global Disease Burden Implications: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(4):334-341
114. Wang J, Liu YS, Zhu WX, Zhang FQ, Zhou ZH. Olanzapine-induced weight gain plays a key role in the potential cardiovascular risk: evidence from heart rate variability analysis. *Sci Rep.* 2014;4:7394
115. Westman J, Eriksson SV, Gissler M, Hällgren J, et al. Increased cardiovascular mortality in people with schizophrenia: a 24-year national register study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2018 Oct;27(5):519-527
116. Whitney Z, Procyshyn RM, Fredrikson DH, Barr AM. Treatment of clozapine-associated weight gain: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Apr;71(4):389-401
117. Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic Drugs and the Risk of Ventricular Arrhythmia and/or Sudden Cardiac Death: A Nation-wide Case-Crossover Study. *J Am Heart Assoc.* 2015 Feb;4(2):e001568
118. Yarborough BJH, Perrin NA, Stumbo SP, Muench J, Green CA. Preventive Service Use Among People With and Without Serious Mental Illnesses. *Am J Prev Med.* 2018 Jan;54(1):1-9
119. Yarborough BJH, Stumbo SP, Cavese JA, Yarborough, Green CA. Patient perspectives on how living with a mental illness affects making and maintaining healthy lifestyle changes. *Patient Educ Couns.* 2019 Feb;102(2):346-351
120. Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM, White RF, Honer WG, Barr AM. Clozapine-Induced Cardiovascular Side Effects and Autonomic Dysfunction: A Systematic Review. *Front Neurosci.* 2018 Apr 4;12:203
121. Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and Safety of Individual Second-Generation vs First-Generation

Antipsychotics in First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Jul;16(6):1205-1218

122. Zhou L, Bi Y, Liang M, Kong Y, et al. A modality-specific dysfunction of pain processing in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2020 May;41(7):1738-1753

123. Zivkovic S, Koh CH, Kaza N, Jackson CA. Antipsychotic drug use and risk of stroke and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2019;19:189

TITRE DE LA THESE : SURMORTALITE EN LIEN AVEC LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES
CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIE

AUTEUR : DELESSE Jean-François

RESUME :

La schizophrénie est associée à une espérance de vie plus faible que celle de la population générale et à une mortalité plus importante, dont celle liée aux pathologies somatiques. Parmi ces pathologies, les maladies cardiovasculaires représentent une co-occurrence somatique fréquente chez les patients souffrant de schizophrénie. Cette association péjorative semble liée d'une part à une augmentation du risque cardiovasculaire causée par des prédispositions physiopathologiques et un mode de vie délétère, et d'autre part à un dysfonctionnement biologique associé à la maladie elle-même, sans oublier une iatrogénie potentielle à considérer. Cette mortalité suscite également une réflexion sur la prise en charge des pathologies cardiovasculaires chez ces patients. Nous pouvons en effet observer une inégalité de prise en charge des patients présentant une schizophrénie par rapport à la population générale. Ainsi, dans ce travail, nous objectiverons dans une premier temps la mortalité accrue ainsi que le risque cardiovasculaire liés à la schizophrénie. Nous développerons dans une seconde partie les différentes hypothèses étiologiques de cette comorbidité délétère. Enfin nous aborderons en troisième partie les inégalités de prise en charge et leur influence sur la mortalité, ainsi que les éléments de prise en charge mis en œuvre et les propositions d'amélioration envisagées.

MOTS-CLES : schizophrénie, maladies cardiovasculaires, épidémiologie, prise en charge