Syndrome métabolique et schizophrénie

Réseau PIC

15/09/16

Dr Duong Steve
Assistant Généraliste
Bloc Médical

CENTRE HOSPITALIER La Chartreuse

Le contexte

L'épidémie du 21ème siècle

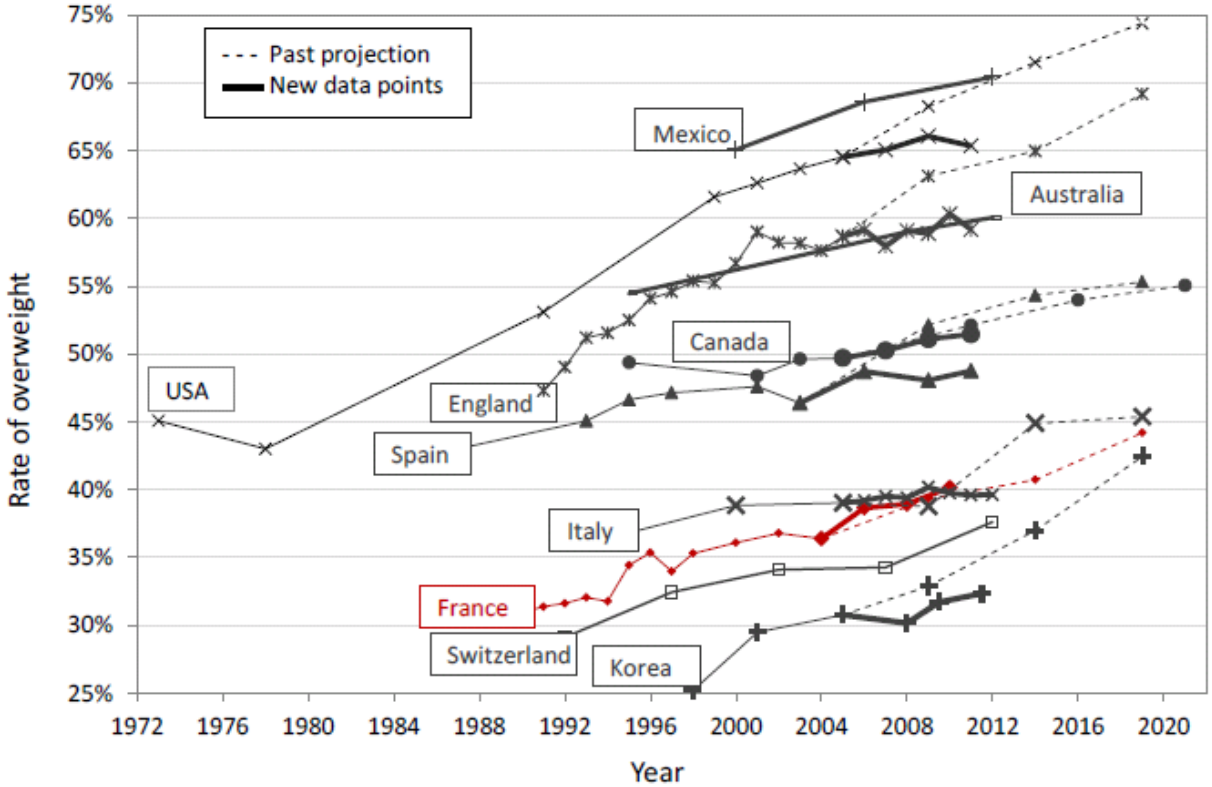
- Diabète de type 2
  - 190 millions de diabétiques[1] sur la planète en 2005
  - Prévisions : 324 millions en 2025[1]
- Obésité
  - Aux états unis[2] : 23% en 1990… 31% en 2000
  - En France [3] : 8,5% en 1997… 14,5% en 2009
  - Sur la planète : 1,4 milliard en 2009

… 3,3 milliards en 2030

1 : SicreeR, Shaw JE, Zimmet PZ : The global burden of diabetes. In Diabetes Atlas. Edited by D Gan. Brussels, International Diabetes Federation, 2003, pp15-71
2 : Duval F, Affections métaboliques et psychiatrie. EMC-Psychiatrie 2013 ; 10(2) : 1-17
3 : D'après l'étude Obépi 2009

Les données de l'OCDE

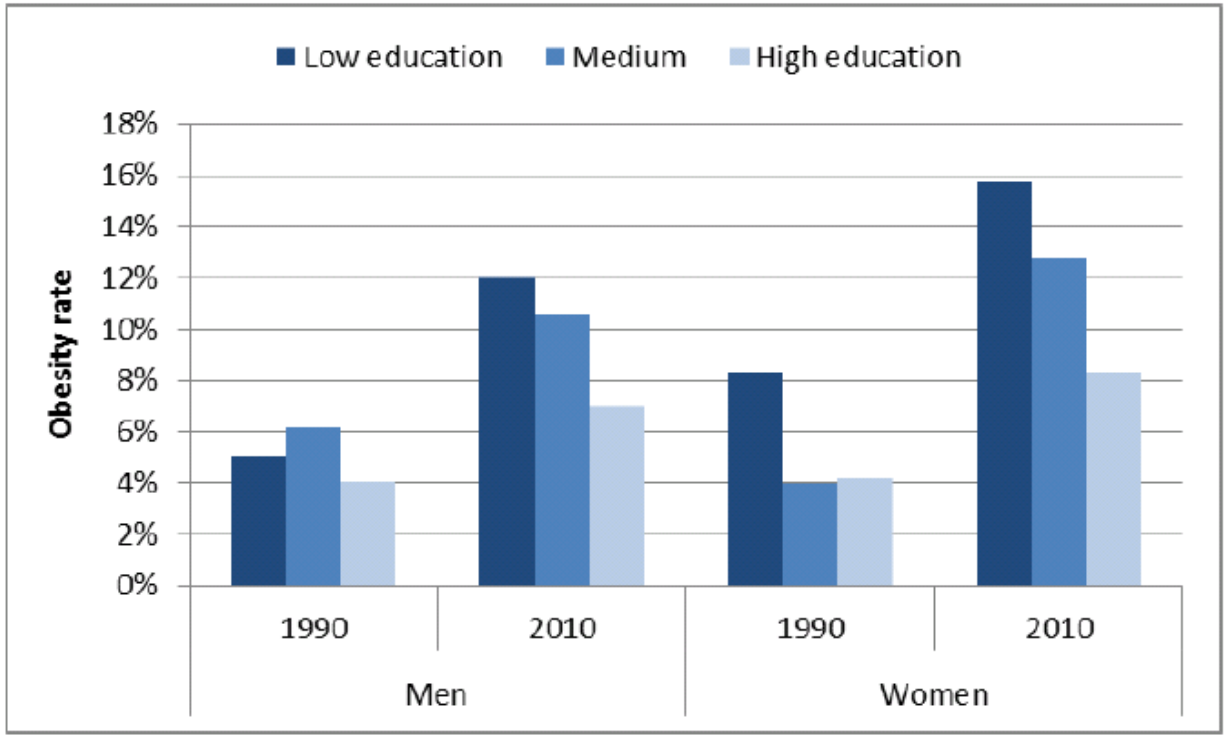
Figure 1. Évolution des prévalences de surpoids (y compris obésité) chez les adultes, projections et estimations récentes, quelques pays de l'OCDE



Source: Estimations de l'OCDE basées sur des enquêtes nationales de santé.
Note : Données de poids et de taille mesurées en Australie, Angleterre, Corée, États-Unis et Mexique ; auto-déclarées and les autres pays.

Les données de l'OCDE

Figure 2. Prévalence de l'obésité selon le niveau d'éducation en 1990 et 2010, homes et femmes, France



Source: Estimations de l'OCDE basées sur l'Enquête Santé Protection Sociale.
Note: Probabilités ajustées d'être obèse calculées pour des hommes et femmes de 40 ans en ajustant sur le statut marital, la situation d'emploi et la consommation de tabac.

Le syndrome métabolique

CENTRE HOSPITALIER La Chartreuse

Le syndrome métabolique

- Ensemble de critères liés à une augmentation du risque cardiovasculaire
- La définition de l'IDF en 2005 :

Obésité centrale **ET 2 critères parmi :**	**≥ 102 cm chez l'homme** **≥ 85 cm chez la femme**
Glycémie à jeun élevée	≥ 5,6mmol/l (1g/l)
Hypertriglycéridémie	≥ 1,7mmol/l (1,5 g/l)
Cholestérol HDL abaissé	≤ 1,03 mmol/l (0,4 g/l) chez l'homme ≤ 1,29 mmol/l (0,5 g/l) chez la femme
Hypertension artérielle	TAS ≥ 130 mmhg ou TAD ≥ 85 mmHg

Critères proposés pour définir le "syndrome métabolique" (réf. 10)

Critères	OMS (1998)	EGIR (1999)	NCEP-ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)
résistance à l'insuline (a)	intolérance au glucose ou glycémie post prandiale anormalement élevée ou sensibilité à l'insuline diminuée ou diabète de type 2	protéinémie > 75ème percentile	non nécessaire	intolérance au glucose ou glycémie post prandiale anormalement élevée	non nécessaire	non nécessaire
mensurations (tour de taille)	hommes : taille/hanche > 0,90 femmes : taille/hanche > 0,85	hommes : taille ≥ 94 cm femmes : taille ≥ 80 cm	hommes : taille ≥ 102 cm femmes : taille ≥ 88 cm	IMC ≥ 25 kg/m²	tour de taille augmenté (critères spécifiques selon la population)	hommes : taille ≥ 102 cm femmes : taille ≥ 88 cm
lipides (compte pour 2 critères)	triglycérides ≥ 1,5 gl et/ou HDL cholestérol < 350 mg/l chez les hommes ou < 390 mg/ chez les femmes	triglycérides ≥ 1,5 gl et /ou HDL cholestérol < 390 mg/l chez les hommes ou < 390 mg/l chez les femmes	triglycérides ≥ 1,5 g/l HDL cholestérol < 400 mg/l chez les hommes ou < 500 mg/l chez les femmes	triglycérides ≥ 1,50 g/l et HDL cholestérol < 400 mg/l chez les hommes ou 500 mg/l chez les femmes	triglycérides ≥ 1,50 g/l ou traitement en cours et HDL cholestérol < 400 mg/l chez les hommes ou 500 mg/l chez les femmes	triglycérides ≥ 1,50 g/l ou traitement en cours et HDL cholestérol < 400 mg/l chez les hommes ou 500 mg/l chez les femmes
pression artérielle	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg ou traitement en cours	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg	systolique ≥ 130 mmHg ou diastolique ≥ 85 mmHg ou traitement en cours	systolique ≥130 mmHg ou diastolique ≥ 85 mmHg ou traitement en cours
glycémie	intolérance au glucose ou glycémie post prandiale anormalement élevée ou diabète de type 2	intolérance au glucose ou glycémie post prandiale anormalement élevée (mais pas de diabète)	≥ 1,1 g/l (inclut le diabète)	intolérance au glucose ou glycémie post prandiale anormalement élevée (mais pas de diabète)	≥ 1 g/l (inclut le diabète)	≥ 1 g/l ou traitement pour hypolycémie
autre	microalbuminurie	–	–	autres facteurs de résistance à l'insuline (b)	–	–
diagnostic	résistance à l'insuline plus 2 autres critères	résistance à l'insuline plus 2 autres critères	3 critères	intolérance au glucose ou glycémie post prandiale anormalement élevée et un autre critère selon le jugement clinique	poids élevé plus 2 autres critères	3 critères

IMC = indice de masse corporelle

a- Le concept de résistance à l'insuline est un concept physiopathologique. Il n'est pas fondé sur des critères objectifs.

b- Les facteurs de résistance à l'insuline retenus par l'AACE sont : des antécédents familiaux de diabète de type 2, un syndrome des ovaires polykystiques, un mode de vie sédentaire, un âge avancé, l'appartenance à un groupe ethnique à risque de diabète de type 2.

Extrait de Rev Prescrire 2006 ; 26 (273) : 444-447

Intérêt parfois discuté[1]

- Pas moins de 6 définitions entre 1998 et 2005
- Quelle valeur pronostique ?
  - Nombreuses combinaisons possibles ; Aucune pondération
  - Plus on a de facteur de risque, plus le risque est élevé
- Quelle conséquence thérapeutique ?
  - Prendre en charge chaque facteur de risque
- Risque d'oubli des autres facteurs de risque
  - Sexe
  - Tabagisme
  - Antécédents personnels et familiaux
- Un nouvel indicateur : Index of Central Obesity[2]
  - Bonne corrélation avec l'adiposité centrale, l'utilisation tissulaire de glucose, les taux de leptine et le profil lipidique.
  - Bonne prédiction de DNID, du risque cardiovasculaire
  - « Si votre périmètre abdominal est supérieur à la moitié de votre taille, consultez votre médecin »

1 : Rev Prescrire 2006 ; 26 (273) : 444-447

2 : Parikh RM, Mohan V.. Changing definitions of metabolic syndrome. Indian J Endocrinol Metab 2012 Jan-Feb ; 16(1) : 7-12

Syndrome métabolique et schizophrénie: Un lien épidémiologique

- Sd métabolique dans la population générale[1]
  - Aux Etats Unis : entre 25 et 40% après 20 ans
  - En France : 25% chez les hommes, 19% chez les femmes
- Sd métabolique chez les patients schizophrènes[2]
  - Chez les femmes : +137%
  - Chez les hommes : +87%
- Schizophrénie et obésité[1]
  - Risque X 2,8 à 3,5 par rapport à la population générale
  - Prévalence aux états unis de 42 à 60%
  - IMC moyen de 30 kg/m^2

1 : Duval F. Affections métaboliques et psychiatrie. EMC-Psychiatrie 2013 ; 10(2) : 1-17
2 : Sheen AJ, Van Winkel R, De Hert MA. Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques. Médecine des maladies métaboliques 2008 ; 2(6) : 593-3

Comment expliquer ce lien ?

Comment expliquer ce lien ?

- Les facteurs physiopathologiques
- Les facteurs comportementaux
- Les facteurs pharmacologiques

Les facteurs physiopathologiques

- Un lien génétique entre diabète et schizophrénie
  - 30 à 31% d'antécédent familial de diabète[1]

1 : Duval F. Affections métaboliques et psychiatrie. EMC-Psychiatrie 2013 ; 10(2) : 1-17

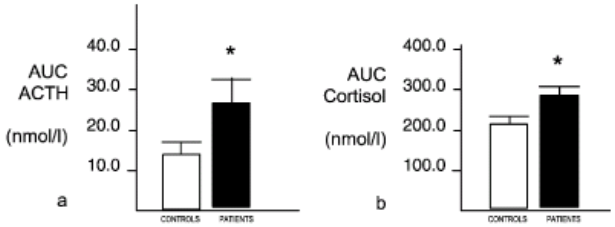
Table 1
Summary of shared genetic findings for SCZ and T2D.

Chromosome regions	Candidate genes	Functions	Associated diseases/traits
1p13.3	GSM1	Glutathione S-transferase mu 1	SCZ, T2D
1p36.3	MTHFR	5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH)	SCZ, T2D
1q25	PLA2G4A	Phospholipase A2, group IVA	SCZ, T2D
1q25.2–q25.3	PTGS2	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2	SCZ, T2D
1q24-21 [a]	NOS1AP HERV-18 K	1. Encoding nitric oxide synthase 1 (neuroal) adapter 2. Human endogenous retrovirus K-18	1. QT interval, sudden cardiac death, SCZ 2. Type 1 diabetes, type 2 diabetes
2p22-13 [a]	No reported common candidate genes		
2q14	IL1B	Interleukin 1 beta	SCZ, diabetic nephropathy
2q33	CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4	SCZ, T2D
2q36	IRS1	Insulin receptor substrate 1	SCZ, T2D
3q13 [a]	GSK3B	Plays a role in Wnt signaling pathway; dopamine pathway; insulin signaling pathway	Bipolar disorder, Alzheimer's disease,
3q29	APOD	Apolipoprotein D	SCZ, T2D
3p22.1	CCK	Cholescystokinin preproprotein	SCZ, T2D
4p16	WFS1	Encoding transmembrane protein	Bipolar disorder, Parkinson's disease, hearing loss
4q25	EGF	Epidermal growth factor	SCZ, T2D
5q13.2	CARTPT	Cocaine and amphetamine-regulated transcript	SCZ, T2D
6p21.3	1. HLA-A 2. HLA-DQA1 3. HLA-DQB1 4. HLA-DRB1 5. HSPA1B 6. TNF	1. Major histocompatibility complex, class I, A 2. Major histocompatibility complex, class II, DQ α1 3. Major histocompatibility complex, class II, DQ β1 4. Major histocompatibility complex, class II, DR β1 5. Heat shock 70 kDa protein 1B 6. Tumor necrosis factor	SCZ, T2D
6q21-24.1 [a]	No reported common candidate genes		
6q25.3	SOD2	Superoxide dismutase 2, mitochondrial	SCZ, T2D
7p15.1	NPY	Neuropeptide Y	SCZ, T2D
7p21	IL6	Interleukin 6	SCZ, T2D
7q21.3	PON1	Paraoxonase 1	SCZ, T2D
7q31.3	LEP	Leptin	SCZ, T2D
9p24	SLC1A1	Solute carrier family 1, member 1	SCZ, T2D
11p15	TH	Encoding tyrosine hydroxylase	Bipolar disorder, body mass index, insulin resistance, type 1 diabetes (neighboring INS gene)
Xq12	AR	Androgen receptor	SCZ, T2D

D'après Lin PI, Shuldiner AR. Rethinking the genetic basis for comorbidity of schizophrenia and type 2 diabetes. Schizophrenia research 2010 ; 123 : 234-43

Les facteurs physiopathologiques

- Lien génétique entre diabète et schizophrénie[1]
  - 30 à 31% d'antécédent familial de diabète
  - Certains gènes
    - Interviennent dans la régulation de la glycémie
    - Prédisposent à la schizophrénie
- Le rôle de l'axe corticotrope[2]
  - Des taux d'ACTH et de cortisol accrus
  - Favorise l'obésité intra-abdominale
  - Stimule la néoglucogénèse
- Intolérance au glucose[3]
  - Glycémie à jeun plus élevée
  - Taux d'insuline plus élevé
  - Insulinorésistance hépatique
    (clamp hyperinsulinique euglycémique)



1 : Duval F. Affections métaboliques et psychiatrie. EMC-Psychiatrie 2013 ; 10(2) : 1-17
2 : Ryan MCM et al. Evidence of basal pituitary-adrenal overactivity in first episode drug naive patients with schizophrenia. Psychoneuroendoc 2004;29:1065-70
3 : Van Nimwwegen LJ et al. Hepatic insulin resistance in antipsychotic naive schizophrenic patients : stable isotope studies of glucose metabolism. J Clin endocrinol Metabl 2008 Feb ; 93(2) : 572-7

Les facteurs comportementaux

- Hygiène de vie à risque
  - Tabagisme important
  - Activité physique diminuée, sédentarité
  - Alimentation déséquilibrée
- Prise en charge difficile
  - Respect des règles hygiéno-diététiques ?
  - Observance thérapeutique ?
  - Suivi médical / dépistage des complications ?

Les neuroleptiques

- Piliers de la prise en charge des psychoses
- Neuroleptiques conventionnels
  - Antagonisme D2 (essentiel à l'action antipsychotique)
  - Effets secondaires neurologiques au premier plan
- Antipsychotiques atypiques
  - Moins d'antagonisme D2
  - Action sur divers récepteurs (adrénergiques, cholinergiques, sérotoninergiques et histaminergiques)
  - Moins d'EI extrapyramidaux
  - Mais plus d'effet métaboliques

Métabolisme énergétique

- La prise pondérale
  - Facteur de risque cardiovasculaire
  - Élément important pour l'observance du traitement
- Régulation du métabolisme énergétique
  - Hypothalamus (VM et L), noyau arqué
  - Contrôle hormonal :
    - leptine/insuline : pour la satiété
    - ghréline/adiponectine : orexigène
  - De nombreux neurotransmetteurs
- Balance déséquilibrée

Tableau 1 : Principaux signaux, centraux et périphériques, impliqués dans la régulation de la prise alimentaire et de l'expression de l'appétit

	Molécules orexigènes	Molécules anorexigènes
Signaux centraux	Neuropeptide Y (NPY)	Hormone stimulante de l'alpha-mélanocyte (α-MSH)
	Agouti-related protéine (AgRP)	Peptides reliés à la cocaine et aux amphétamines (CART)
	Hormone concentratrice de la mélanine (MCH)	Urocortine
	Galanine	Facteur libérateur de la corticotropine (CRF)
	Noradrénaline	Hormone libératrice de la thyrotropine (TRH)
	Orexines A et B	Neurotensine
	Opioïdes	Sérotonine
	Endocannabinoïdes (Matias et al. 2008)	
	β-endorphine	
	Nesfatine-1	
Signaux périphériques	Ghréline	Leptine
	Progestérone	Insuline
		Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)
		Peptide YY_{3-36} (PYY_{3-36})
		Oxyntomoduline
		Cholécystokinine (CCK)
		Entérostatine
		N-acyl phosphoéthanolamine (NAPE)
		Apeline (S.-Y. Lv et al. 2012)

D'après (Luquet and Cruciani-Guglielmacci 2009 ; Chen, Dong, and Jiang 2012 ; Harrold et al. 2012)

Neuroleptique et prise pondérale

Tableau I : Anomalies métaboliques associées au traitement par antipsychotiques atypiques [adapté du rapport de la Conférence de consensus américaine, réf. 7].

Médicament	Gain de poids	Diabète sucré	Dyslipidémie
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Rispéridone	++	V	V
Quétiapine	++	V	V
Aripiprazole (*)	+/-	-	-
Ziprasidone (*)	+/-	-	-
Amisulpride (**)	+/-	-	-

+ = risque accru - = pas d'effet délétère V = données variables dans la littérature

D'après Sheen AJ et al. Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques. Médecine des maladies métaboliques 2008 ; 2(6) : 593-3

- olanzapine et clozapine[1]
  - +0,9kg/mois
  - Et +12 kg sur 1 an
- quétiapine et risperidone[1]
  - +0,2 kg/mois
  - + 2 à 3 kg sur 1 an

1 : Reynolds GP, Shona LK. Metabolic side effects of antipsychotic durg treatment-pharmacological mecanisms. Pharmacol Ther 2010 Jan ; 125(1): 169-79

Quels mécanismes[1] ?

- Perturbation du contrôle hypothalamique
  - Elévation des taux de leptine
  - Augmentation paradoxale de la prise alimentaire
  - Augmentation des taux de neuropeptide Y normalement inhibé par la leptine
- Antagonisme de 5-HT2C
  - Surtout pour la clozapine et l'olanzapine
- Antagonisme H1
  - Augmente l'appétit
  - Peut expliquer la prise pondérale avec les autres APA
- L'antagonisme D2 semble jouer un rôle synergique dans la prise de poids

1 : Reynolds GP, Shona LK. Metabolic side effects of antipsychotic durg treatment-pharmacological mecanisms. Pharmacol Ther 2010 Jan ; 125(1): 169-79

Neuroleptique et diabète

Tableau I : Anomalies métaboliques associées au traitement par antipsychotiques atypiques [adapté du rapport de la Conférence de consensus américaine, réf. 7].

Médicament	Gain de poids	Diabète sucré	Dyslipidémie
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Rispéridone	++	V	V
Quétiapine	++	V	V
Aripiprazole (*)	+/-	-	-
Ziprasidone (*)	+/-	-	-
Amisulpride (**)	+/-	-	-

+ = risque accru - = pas d'effet délétère V = données variables dans la littérature

D'après Sheen AJ et al. Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques. Médecine des maladies métaboliques 2008 ; 2(6) : 593-3

Neuroleptiques et diabète

- Prise pondérale → Risque accru de DNID
- Mais aussi le diabète pseudo-type 1
  - Acidocétose possible
  - Survient dans les 6 premiers mois
  - Diminution de la sécrétion d'insuline induite par le glucose et l'acétylcholine
  - Sidération par hyperpolarisation des cellules beta de Langerhans
  - Récidive si rechallenge dans 8 cas sur 10

D'après Sheen AJ et al. Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques. Médecine des maladies métaboliques 2008 ; 2(6) : 593-3

Les autres psychotropes

- Les antidépresseurs
  - Tricycliques
    - Effet anti H1
    - Prise de poids, hyperglycémie, dyslipidémie, HTA
  - Mirtazapine
    - Antagoniste NA-α2 et 5-HT2A/C mais aussi anti H1
    - Prise de poids bien documentée
  - IRS
    - Perte de poids initiale (sauf pour la paroxétine)
    - Gain pondéral à plus long terme (+3kg en 4 ans)
    - Réduction du métabolisme de base
  - IRSNA : effet variables sur le poids
- Les régulateurs de l'humeur
  - Lithium :
    - hyperphagie, hypothyroïdie, insuline like
    - +5 à 15 kg en 2 ans
  - Valproate :
    - prise de poids dans 70% des cas (+10 à 12 kg en 2 ans)

D'après Duval F, Affections métaboliques et psychiatrie. EMC-Psychiatrie 2013 ; 10(2) : 1-17

Syndrome métabolique

Obésité centrale + **Facteurs de risque** − **Prise en charge** = **Complications**

Insulinorésistance
Hyperglycémie
Insulinopénie

Dyslipidémie
HTA
Hérédité
Troubles du sommeil
Tabac

Diététique
Activité physique
Médicament
Suivi médical

Cardio-vasculaires
Ophtalmologiques
Insuffisance rénale
Neuropathies

Plus de FRCV
Prise en charge difficile
Plus de complications
Morbi-mortalité accrue

et Schizophrénie

Quelle prise en charge ?

CENTRE HOSPITALIER La Chartreuse

Une prise en charge spécifique

- Surveillance clinique et biologique régulière[1]

Tableau 4 Recommandations de suivi[a].

	To	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Trimestrielle	Annuelle
Histoire personnelle/familiale	x					x
Poids et IMC	x	x	x	x	x	
Périmètre abdominal	x	x				x
Glycémie à jeun	x			x		x
Evaluation d'une anomalie lipidique	x			x		x
ECG[b]	x	x				x
Pression artérielle	x			x		x

[a]La fréquence des intervalles peut être plus rapprochée en fonction des données cliniques.
[b]Un ECG de base est fortement recommandé et le contrôle dépend des facteurs primaires de risque cardiovasculaire.

- Pluridisciplinaire
  - Le médecin traitant, l'endocrinologue, l'ophtalmologue, le cardiologue, l'angiologue, le néphrologue …
  - Le psychiatre
- Une prise en charge adaptée
  - Education thérapeutique
  - Sport adapté

1 : Saravane D et al. Elaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère . Encéphale 2009 Sep ; 35(4) : 330-9

L’éducation thérapeutique

- Comment ça va ?
  - Elaboration d’un jeu de carte
  - Invite les patients à s’exprimer
  - Aborde différents thèmes dont l’hygiène de vie

Comment ça va ?

L’éducation thérapeutique

- Comment ça va ?
  - Elaboration d’un jeu de carte
  - Aborde différents thèmes dont l’hygiène de vie
- Alimentaire mon cher Watson
  - Séances collectives
  - Jeux collectifs
  - Coaching courses

Les moyens pharmacologiques à l'étude[1]

- Aripiprazole
  - 3 études et 260 patients
  - Antagonisme 5-HT1A, agoniste partiel D2 et agonisme 5-HT2C → Diminue la prise alimentaire
  - Utilisé en co-prescription : -2,13kg versus placebo
- Ziprasidone : antagonisme 5HT1A
- Topiramate
  - 2 études – 170 patients
  - montre la diminution de la glycémie à jeun
  - -5,20 kg versus placebo

1 : Mizuno Y et al. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse efects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull 2014 Nov ; 40(6) : 1385-403

Et la Metformine ?

- Biguanide oral
  - Traverse la barrière hématoencéphalique
  - Diminue les taux de NPY et de agouti-related protein
- Résultats sur 8 études et 478 patients[1]
  - Perte de poids de 3,12 kg versus placebo
  - Diminution du périmètre abdominal de 1,69cm
  - Glycémie à jeun : 0,6 g/l de moins
  - TG et taux d'insuline abaissés
  - Peu de résultats à long terme
- Prescription encouragée par certains auteurs

1 : Siskind DJ et al. Metformin for clozapine associated obesity: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2016 Jun; 11(6) : e0156208

Conclusion

- Surveillance des EI des antipsychotiques
  - Dépistage des facteurs de risques
  - Avec ou sans syndrome métabolique
- Quels défis ?
  - Dans la définition
  - Dans la recherche clinique
  - Mais surtout dans la prise en charge
- Adapter l'information pour nos patients afin de les accompagner dans le changement

Merci de votre attention

Des questions ?

Dr Duong Steve
Assistant Généraliste
Bloc Médical

CENTRE HOSPITALIER La Chartreuse