



HAL
open science

Prise en charge des comorbidités cardio-vasculaires chez les jeunes patients souffrant d'une psychose débutante : état des lieux et perspectives thérapeutiques

A. Frajerman, V. Morin, B. Chaumette, O. Kebir, M.-O. Krebs

► To cite this version:

A. Frajerman, V. Morin, B. Chaumette, O. Kebir, M.-O. Krebs. Prise en charge des comorbidités cardio-vasculaires chez les jeunes patients souffrant d'une psychose débutante : état des lieux et perspectives thérapeutiques. *L'Encéphale*, 2020, pp.S0013-7006(20)30118-4. 10.1016/j.encep.2020.03.007 . inserm-02885798

HAL Id: inserm-02885798

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-02885798>

Submitted on 1 Jul 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Prise en charge des comorbidités cardio-vasculaires chez les jeunes patients souffrant d'une psychose débutante : état des lieux et perspectives thérapeutiques

Management of cardiovascular co-morbidities in young patients with early onset psychosis: State of the art and therapeutic perspectives

A. Frajerman^{a, *, b}

dr.frajerman@gmail.com

V. Morin^{b, c}

B. Chaumette^{a, b, c, d}

O. Kebir^{a, b, c}

M.-O. Krebs^{a, b, c}

^a~~Inserm UMR S1266 IPNP, Pathophysiology of Psychiatric Disorders, Université Paris Descartes~~Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris (IPNP), INSERM U1266, [équipe Physiopathologie des Maladies Psychiatriques](#), CNRS GDI

3557, Institut de Psychiatrie, 75014 Paris, France

^bUniversité ~~Paris Descartes, Université~~ de Paris, Paris, France

^cGHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France

^dDepartment of Psychiatry, McGill University, Montréal, Canada

*Auteur correspondant.

Résumé

Les patients souffrant de trouble psychiatrique ont une espérance de vie réduite. Cette diminution est d'environ 15 ans dans la schizophrénie. De nombreux facteurs étiologiques ont été proposés : conséquences des symptômes psychiatriques, mauvaise alimentation, absence d'activité physique, tabagisme, effets secondaires du traitement antipsychotique, négligence dans la prise en charge somatique... Dans cette revue, nous présentons les données récentes de la littérature concernant la santé physique des patients souffrant schizophrénie en fonction du stade de la maladie ; ceci permet d'étudier l'évolution depuis les psychoses débutantes jusqu'aux phases chroniques. Les comorbidités somatiques se développent dès les deux premières années de la maladie. Certaines interventions précoces ont prouvé leur efficacité pour diminuer l'apparition d'un syndrome métabolique et des autres facteurs de risque cardiovasculaires : traitement par metformine, prise en charge hygiéno-dietétique, optimisation du traitement psychotrope, activité physique, adaptation de l'organisation des soins. D'autres sont plus controversées : supplémentation en oméga-3, vitamine D, N-acétylcystéine, jeûne. Des programmes font la promotion d'une prise en charge globale, notamment le programme *Healthy Active Lives* (HeAL). Ces programmes sont d'autant plus efficaces s'ils sont commencés dès le début de la maladie et immédiatement après la mise sous antipsychotiques. Une généralisation de ces pratiques à l'ensemble des jeunes patients atteints de troubles psychotiques pourrait permettre d'améliorer leur espérance de vie et de réduire la surmortalité cardiovasculaire.

Abstract

Patients with psychiatric disorders have a decrease in their life expectancy. Excess mortality of patients with schizophrenia was demonstrated by a meta-analysis in the late 1990s and has not decreased for the past 30 years. A recent meta-analysis including nearly 250,000 patients with schizophrenia found an average decrease in life expectancy of 14.5 years (CI95: 11,2-17,8), more important for men than for women: 15.9 (CI95: 13,8-18,0) vs 13.6 (CI95: 11,4-15,8). A closer look at the somatic comorbidities, including metabolic syndrome, and investigation of causes of death of these patients highlighted already well-known factors, namely late diagnosis and insufficient treatment of physical diseases, side effects of antipsychotics, unhealthy lifestyle (poor diet, smoking, excessive alcohol consumption and lack of exercise), and higher risk of suicide and accident. Concerning ultra-high risk (UHR) patients, a 2016 meta-analysis of 47 studies evaluated the cardiovascular risk factors. They reported a higher prevalence of smoking in UHR (odds ratio 2,3) and a lower level of physical

activity associated with a normal BMI (Body Mass Index) compared to the control population. A meta-analysis about patients with a first episode of psychosis (FEP) found reduced total and LDL cholesterol levels and an increased triglyceride level compared to the control population. One study found alteration of the fasting plasmatic levels of glucose and insulin, as well as insulin resistance in FEP patients, compared to controls albeit the HbA1c level was not significantly different. A meta-analysis reported a prevalence of metabolic syndrome of 10 % in FEP or drug naïve patients versus 35 % and 20 % in treated and untreated patients with chronic schizophrenia respectively. Somatic comorbidities usually appear during the first two years of the disease. Some interventions have proven their efficacy in reducing the occurrence of metabolic syndrome and other cardiovascular risk factors. For instance, metformin, a treatment for type 2 diabetes that is allowed from the age of 10, has shown benefits in children and adolescents receiving second-generation antipsychotics in a recent meta-analysis, with a mean weight loss of 3.23 kg (IC95 % −5.59 –0.86) after 16 weeks. Dietary-hygienic interventions are also effective in reducing cardiovascular risk. Other interventions such as omega-3 supplementation, vitamin D, N-acetylcysteine, and fasting have not proven to be effective. Comprehensive care programs have been developed to promote somatic care in psychiatric patients, such as the Canadian HeAL (Healthy Active Lives) program. These programs are more effective when proposed from the beginning of the disease and the introduction of antipsychotics. In this review, because there is no French recommendation, we translate a tool for the prescription of metformin and the Canadian recommendations from the HeAL program. Generalization of these programs to all young psychotic patients could improve their life expectancy and reduce the overall mortality. Prevention of cardiovascular risk factors and cardio-metabolic monitoring of treatments must be part of the standard of care in early psychosis. These programs aim at providing patients with the quality of somatic and mental care they are entitled to. This requires the involvement of all stakeholders, including patients and their families but also psychiatrists and other caregivers.

Mots clés: Dyslipidémie; Hypertension; Diabète; Trouble psychotique; Premier épisode psychotique

Keywords: Elevated blood pressure; Dyslipidemia; Diabetes mellitus; Psychotic disorders; First episode of psychosis

1 Introduction

Les patients souffrant de troubles psychiatriques ont une surmortalité importante par rapport à la population générale. Cette surmortalité est très marquée chez les patients souffrant de psychose [1]. La surmortalité des patients souffrant de schizophrénie a été mise en évidence par une méta-analyse dès la fin des années 1990 [2] et n’a pas diminué ces 30 dernières années [3]. De plus, les patients psychotiques ont toujours une qualité de vie inférieure aux patients non psychiatriques avec une diminution de l’espérance de vie d’environ 15 ans [4]. Les principaux facteurs de mortalité sont : un diagnostic tardif et une prise en charge insuffisante des maladies physiques (moins de conseils de prévention de santé publique [5], plus faible taux de revascularisation lors d’un infarctus du myocarde [6]...) ; les effets secondaires métaboliques des antipsychotiques ; un mode de vie ne respectant pas les recommandations hygiéno-diététiques (mauvaise alimentation, abus de substances, absence d’activité physique...) ; un risque de suicide et d’accident plus élevé [7]. Une étude de cohorte anglaise retrouve un taux de mortalité standardisé (*Standardised Mortality Ratio* [SMR]) chez les patients souffrant de schizophrénie de 4,23 (IC95 % 3,85–4,60) comparé à la population générale. Après déduction de l’excédent attribuable à des causes évitables et au suicide, le SMR est de 2,38 (2,09–2,66) [8]. Cela a amené plusieurs auteurs à s’intéresser aux comorbidités somatiques et aux causes de mortalité des patients souffrant de troubles psychiatriques, notamment le syndrome métabolique (Tableaux 1 et 2). La diminution d’espérance de vie est maximale pour les patients jeunes (20 ans), ce qui justifie de se préoccuper de cette surmortalité dès le début des troubles [9]. Une prise en charge précoce des facteurs de risque avant même la phase de chronicité pourrait être proposée, c’est-à-dire soit lors des premiers symptômes soit lors du premier épisode psychotique.

Tableau 1 Définition du syndrome métabolique selon la fédération internationale du diabète en 2006 [77].

alt-text: Tableau 1

Obésité centrale	Définie par un tour de taille avec des valeurs spécifiques à l’ethnie (cf. Tableau 2) ou un IMC > 30 kg/m ²
<i>Présence d’au moins 2 des 4 facteurs suivants</i>	
Triglycérides surélevés	≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) ou traitement spécifique pour cette anomalie lipidique
Réduction du cholestérol HDL	< 40 mg/dL (1,03 mmol/L) chez les hommes < 50 mg/dL (1,29 mmol/L) chez les femmes ou traitement spécifique pour cette anomalie lipidique
Pression artérielle élevée	PA systolique ≥ 130 ou PA diastolique ≥ 85 mmHg ou traitement de l’hypertension précédemment diagnostiquée
Glucose plasmatique à jeun élevé	(GPJ) ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L), ou diabète de type 2 préalablement diagnostiqué

Si la concentration est supérieure à 5,6 mmol/L ou à 100 mg/dL, l'HGPO est fortement recommandé mais n'est pas nécessaire pour définir la présence du syndrome

IMC : indice de masse corporelle ; HDL : lipoprotéines de hautes densités ; PA : pression artérielle ; GPJ : glucose plasmatique à jeun ; HGPO : hyperglycémie provoquée per os.

Tableau 2 Spécificités ethniques pour les valeurs du tour de taille pour la définition du syndrome métabolique selon la fédération internationale du diabète en 2006 [77].

alt-text: Tableau 2

Pays/ethnies	Tour de taille (cm)	
Caucasiens Aux USA, les valeurs de l'ATP III (102 cm mâle ; 88 cm femelle) sont susceptibles de continuer à être utilisés pour des fins cliniques	Hommes	≥ 94
	Femmes	≥ 80
Asie du Sud	Hommes	≥ 90
	Femmes	≥ 80
Chinois	Hommes	≥ 90
	Femmes	≥ 80
Japonais	Hommes	≥ 90
	Femmes	≥ 80
Amérique du sud et centrale	Utilisez les recommandations sud-asiatiques jusqu'à plus de données spécifiques sont disponibles	
Afrique subsahariennes	Utilisez les recommandations européenne jusqu'à plus de données spécifiques sont disponibles	
Populations du Moyen-Orient et de la méditerranée orientale	Utilisez les recommandations européennes jusqu'à plus de donnée spécifiques sont disponibles	

L'objet de cet article est de synthétiser dans un premier temps les principales données sur les facteurs de risque cardiovasculaires des patients souffrant de schizophrénie en fonction du stade de la maladie (individus à ultra-haut risque de psychose [UHR], premiers épisodes psychotiques [PEP] et patients chroniques). Cela nous permettra de comparer l'évolution de l'état de santé des patients au stade de la psychose débutante par rapport aux patients chroniques. Dans un second temps, nous analyserons les interventions possibles pour prévenir l'apparition de comorbidités cardiovasculaires et décrirons différents programmes existants de prise en charge globale dédiés aux patients souffrant de psychose débutante.

2 État de santé des patients souffrant de schizophrénie en fonction du stade de la maladie

2.1 Chez les patients au stade chronique

La diminution moyenne de l'espérance de vie chez les patients souffrant de schizophrénie est de 14,5 ans (IC 95 % : 11,2-17,8) selon une méta-analyse récente incluant près de 250 000 patients. Elle est plus élevée chez les hommes que chez les femmes : 15,9 ans (IC 95 % : 13,8-18,0) contre 13,6 ans (IC 95 % : 11,4-15,8) [4]. Dans une étude suédoise incluant 47 000 patients, les maladies cardiovasculaires étaient la principale cause de décès et les patients mouraient 10 ans plus tôt en comparaison à la population générale [10].

La diminution de l'espérance de vie chez les patients souffrant de schizophrénie est plus importante à l'âge de 20 ans (-11,5 ans chez les hommes et -13,6 chez les femmes) qu'à 45 ans (-8,1 chez les hommes et -9,6 chez les femmes), selon une étude de cohorte sur l'ensemble de la population hongroise. Ces chiffres reflètent l'importance de la surmortalité des patients dès le début des troubles. Cette surmortalité est principalement due aux comorbidités somatiques présentes chez 80 % des patients avant 40 ans contre 50 % dans la population contrôle (constituée de tous les patients inclus dans la base de données de la sécurité sociale hongroise et n'ayant pas de trouble psychiatrique) [9].

En France, les données de la cohorte GAZEL indiquent une augmentation de la mortalité naturelle (toutes causes de mortalité exceptés le suicide et les accidents) (Hazard Ratio [HR] : 1,24, IC95 % : 1,08-1,43), de la mortalité cardiovasculaire (HR : 1,49, IC95 % : 1,08-2,05) et de la mortalité naturelle non cardiovasculaire (IC95 % : 1,19 ; IC95 % : 1,02-1,39) chez les patients souffrant d'une maladie psychiatrique [11].

La mortalité prématurée et la surmortalité des patients souffrant de troubles psychiatriques s'expliqueraient, au moins en partie, par une moins bonne prise en charge médicale. En effet, les patients souffrant de troubles

psychiatriques pourraient avoir un moins bon accès aux soins somatiques. Leurs pathologies non psychiatriques (diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie...) seraient négligées et ils se verraient proposer des prises en charge de qualité moindre [6]. Ainsi, souffrir d'une maladie psychiatrique diminue la capacité à obtenir des soins médicaux nécessaires (OR = 2,30) [12] et réduit la probabilité de recevoir les conseils de prévention de santé publique [5]. En France, la cohorte FACE-SZ retrouvait la présence d'un syndrome métabolique chez 24,2 % des 240 patients et seulement 10 % recevait un traitement adapté pour leurs troubles métaboliques [13].

Une autre hypothèse proposée pour expliquer la surmortalité est la non-observance des traitements. Cependant, des données contredisent cette hypothèse. Les patients souffrant de schizophrénie seraient plus observants pour leur traitement antidiabétique que les patients sans trouble psychiatrique (OR = 1,34, IC95 % [1,18-1,52], $p < 0,01$) [14]. De même, ils répondraient bien à une prise en charge diététique [15]. En revanche, ils seraient moins susceptibles de se voir prescrire les traitements contre le risque cardiovasculaire qu'il s'agisse d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (OR = 0,77, IC95 % [0,63-0,95], $p = 0,013$), de bêta-bloquants (OR à 0,84, IC95 % [0,69-1,03], $p = 0,103$) ou de statines (OR 0,60, IC95 % [0,41-0,89], $p = 0,012$) [16].

La sédentarité, autre facteur de risque cardiovasculaire, est plus élevée chez les patients souffrant de schizophrénie [17]. L'exercice physique améliore la capacité cardiorespiratoire, ce qui diminue le risque cardiovasculaire chez les patients souffrant de schizophrénie [18]. Il améliore également leur qualité de vie [19].

Ces résultats concernent principalement des patients âgés et les données concernant l'état de santé et de la prise en charge des patients jeunes (patients à ultra-haut risque de schizophrénie [UHR] et premiers épisodes psychotiques [PEP]) sont moins nombreuses. Jusqu'en 2012, il n'y avait pas d'étude sur l'impact des facteurs de risque sur la mortalité au début de la maladie ni d'études prospectives pour améliorer l'espérance de vie des patients [20]. De plus, alors que les enfants et adolescents sont plus à risque de prendre du poids sous antipsychotiques que les adultes, ils seraient moins bien surveillés pour les anomalies cardiovasculaires et métaboliques [21].

2.2 Chez les premiers épisodes psychotiques (PEP)

Les patients PEP ont une augmentation du risque de mortalité qui est maximale lors des premières années de la maladie avec une multiplication du risque par 9 (*Standardised Mortality Ratio* de 9,21 (IC95 % = [4,03 ; 18,22])) comparativement à la population générale. Le nombre médian d'années de vie perdues (différence entre espérance de vie de la population générale et âge du décès) est de 47,7 ans chez les hommes et de 27 ans chez les femmes [22].

Les différences métaboliques sont présentes dès le début de la maladie : en comparaison à des contrôles, on note une augmentation du taux de triglycérides [23], des altérations de la glycémie plasmatique à jeun et de l'insuline plasmatique à jeun, une résistance à l'insuline [24] et un ratio taille/hanche plus élevé chez les patients PEP mais un IMC inférieur [25]. Plus de 4 % des patients PEP sont déjà diabétiques [26] et plus de 30 % présentent au moins une comorbidité somatique [22].

L'évolution sur les deux premières années retrouve une augmentation importante de la prévalence du surpoids, de l'obésité et du syndrome métabolique, ainsi que des différences statistiques significatives pour 4 des 5 critères du syndrome métabolique. La prise de poids varie selon les traitements : elle est > 7 % à 1 an chez 50 % des patients sous quétiapine, 80 % des patients sous olanzapine et 87,6 % des patients sous rispéridone [26]. Chez les adolescents, une prise de poids significative a été notée avec l'olanzapine, la clozapine, la rispéridone, la quétiapine et l'aripiprazole ; pour le taux de glucose avec la rispéridone et l'olanzapine ; pour le taux de cholestérol avec la quétiapine et l'olanzapine ; et pour le taux de triglycérides avec l'olanzapine et la quétiapine [27]. La prise de poids est notamment liée à un excès d'apport énergétique [28].

Mais le syndrome métabolique n'est pas seulement dû aux traitements antipsychotiques. En effet, la prévalence du syndrome métabolique est supérieure chez les patients souffrant de schizophrénie chronique non traités (20 %) par rapport aux patients PEP traités ou naïf de tout antipsychotique (10 %) ; elle est de 35 % chez les patients souffrant de schizophrénie chronique traités [29].

Enfin, la présence de troubles du sommeil chez les patients PEP et UHR [30] peut également être considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire. En effet, chez les adolescents européens, une durée du sommeil courte est associée à une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC), à une moindre activité physique et une alimentation de moins bonne qualité [31].

Au final, en raison d'une moins bonne qualité de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires (dépistage, prise en charge hygiéno-diététique, traitements médicamenteux...) chez les patients ayant un diagnostic de trouble psychotique, les prévalences d'obésité abdominale, d'hypertriglycéridémie et de syndrome métabolique augmentent avec le temps. De ce fait elles sont très supérieures chez les patients souffrant de schizophrénie chronique traités comparativement à la population générale ou aux patients lors de leur premier épisode psychotique (PEP) [32].

2.3 Chez les patients à ultra-haut risque (UHR)

Il existe peu d'études sur les facteurs de risque cardiovasculaires dans cette population.

Comparativement à la population générale, les individus UHR ont une prévalence du tabagisme plus importante avec un *odds ratio* de 2,3 ($p < 0,05$; IC95 % = 1,48-3,48), un niveau d'activité physique moindre et un IMC identique [33].

Les patients UHR ont la même prévalence du syndrome métabolique que la population générale après ajustement sur le sexe. En revanche, ils ont une prévalence plus importante de l'hypertension artérielle (35,0 % contre 28,0 %), de l'augmentation du tour de taille (17,6 % contre 15,1 %) et de l'augmentation de la glycémie à jeun (9,4 % contre 4,0 %) [34].

Par ailleurs, ils ont d'autres facteurs de risque cardiovasculaires, notamment une diminution de l'activité physique et une qualité moindre de sommeil [30]. La diminution d'activité physique pourrait être liée à un problème de motivation [35]. Les anomalies métaboliques observées chez les UHR seraient liées à un mode de vie moins sain que les sujets du même âge et en particulier à un régime alimentaire plus riche en calories et en acides gras saturés [36].

Enfin, comme pour les patients PEP, la surveillance clinique des individus UHR semble insuffisante [37].

3 Interventions possibles pour prévenir le risque cardiovasculaire

3.1 Optimisation des traitements psychotropes

La prescription d'antipsychotiques diminue la mortalité au long cours chez les patients souffrant de schizophrénie en comparaison aux patients non-traités [38]. Cependant, tous les antipsychotiques n'ont pas le même impact métabolique. Une méta-analyse en réseau a comparé les effets des traitements sur les paramètres lipidiques et la prise de poids. L'olanzapine et la clozapine ont le plus mauvais profil [25]. Mais d'un autre côté tous les antipsychotiques n'ont pas non plus la même efficacité [39]. Le clinicien doit donc choisir l'antipsychotique en prenant en compte à la fois l'efficacité et le risque métabolique [40].

Les études précédentes concernent la prescription d'antipsychotiques en monothérapie. Cependant, près de 40 % des patients français ont une polythérapie antipsychotique [41]. Certaines études ont suggéré que la polythérapie augmentait le risque cardiovasculaire en augmentant la prévalence du syndrome métabolique [42]. Cependant une méta-analyse récente ne retrouve pas cette augmentation du risque. Certaines associations utilisant l'aripiprazole pourraient même avoir un effet protecteur sur le diabète et l'hyperlipidémie [43].

Certains auteurs ont évoqué le rôle des benzodiazépines à forte dose dans la mortalité, notamment cardiovasculaire, des patients. Cependant cette surmortalité serait partiellement expliquée par des facteurs de confusion comme la sévérité de la maladie, le régime alimentaire et le tabagisme difficilement contrôlables dans les études [44].

3.2 Traitement par metformine

La metformine est un traitement du diabète de type 2 de la famille des biguanides, autorisé dès l'âge de 10 ans. Chez les adolescents sous antipsychotiques de seconde génération, la metformine a montré son efficacité avec une perte de poids à 16 semaines de 3,2 kg en moyenne (IC95 % -5,59, -0,86) [45]. Une méta-analyse réalisée chez les patients adultes sous clozapine retrouve également une efficacité de la metformine sur la perte de poids ainsi qu'une amélioration significative de 3 des 5 critères du syndrome métabolique (tour de taille, triglycérides, glucose plasmatique à jeun) [46]. Chez l'adulte, l'association metformine et prise en charge hygiéno-diététique est plus efficace pour limiter la prise de poids que la prise en charge par metformine ou règles hygiéno-diététiques seules [47]. Un outil a été développé pour aider à la prescription de metformine chez les adultes souffrant de troubles psychiatriques [48] (Fig. 1).

Prescription de Metformine pour les adultes souffrant de maladie psychiatrique

Mode d'action:

La metformine est un biguanide qui réduit la résistance à l'insuline, réduit la production de glucose hépatique, augmente l'utilisation périphérique de glucose et réduit la mortalité cardiovasculaire. Les facteurs de risque ci-dessous devraient inciter à envisager la prescription de metformine ainsi que des conseils structurés sur la nutrition, les modifications du mode de vie et le sevrage tabagique.

Examiner et enregistrer les facteurs de risque tous les 3 mois

- Antécédents familiaux de diabète ou de maladie cardiovasculaire
- Syndrome des ovaires polykystiques
- Tour de taille: > 80 cm chez les femmes, > 94 cm chez les hommes
- Indice de masse corporelle: 25-29 kg / m² en surpoids, > 30 kg / m² obésité
- Gain de poids > 7% par rapport au poids initial
- Elargissement du périmètre de la taille > 7 cm par rapport au périmètre initial
- Lipides à jeun: cholestérol total > 6,5 mmol/L; HDL < 1,0 mmol/L; LDL > 4,0 mmol/L; Triglycérides > 2,0 mmol/L
- Diabète: glycémie > 11,1 mmol/L ou glycémie à jeun > 5,6 mmol/L ou HbA1C > 6,5%
- Hyper tension artérielle: > 140 mmHg systolique, > 90 mmHg diastolique
- Mode de vie sédentaire, tabagisme actif, régime alimentaire peu varié
- Prescription de psychotropes connus pour aggraver les facteurs de risque cardiovasculaires

Contre-Indications:

- Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 30 mL/min
- Dysfonction hépatique sévère
- Abus d'alcool avec preuve de lésion hépatique

Effets secondaires fréquents:

Nausées, vomissements, anorexie et diarrhée. Ils peuvent être réduits en utilisant la forme à libération prolongée et en prenant la metformine au milieu du repas. L'absorption de la vitamine B12 peut également être altérée.

Comment prescrire la metformine?

1. Dose initiale: 500mg/j au milieu du dîner
2. Titration: titrer lentement en fonction de la tolérance pendant plusieurs semaines jusqu'à une dose maximale de 2 g au dîner ou 1 g au petit-déjeuner et 1g au dîner

Surveillance

- Dosage de la vitamine B12 et de la créatinémie avant l'introduction puis tous les 4-6 mois
- En cas d'hypertension artérielle et/ou d'altération des lipides à jeun, adresser au médecin traitant

Fig. 1 Adaptation française de la fiche de prescription de metformine pour les adultes souffrant de maladies psychiatrique de Smith et al. [48].

La metformine doit être introduite après évaluation du rapport bénéfice risque et en respectant les contre-indications (Insuffisance rénale sévère, abus d'alcool avec atteinte hépatique documentée). En outre, la prise supplémentaire d'un médicament en biquotidien, et les effets secondaires éventuels (essentiellement digestifs : nausées, vomissement, anorexie diarrhée) pourraient nuire à l'observance de l'ensemble des traitements. À l'introduction d'un traitement antipsychotique, une prise de poids (rapide ou incontrôlée ou importante) est une indication à introduire la metformine (spécialement chez les adolescents).

3.3 Prise en charge hygiénodététique

Un programme nommé *Keeping the Body in Mind* (KBIM) a été développé pour assurer une prise en charge dans les 4 semaines suivant l'introduction du traitement antipsychotique. Cette prise en charge dure 12 semaines, avec un accompagnement par une équipe comprenant une infirmière, un diététicien, un physiologiste de l'exercice, des pairs aidants jeunes et un coach de bien-être. Des conseils supplémentaires sur les médicaments sont fournis par les

médecins (psychiatre, endocrinologue). L'intervention comprend trois composantes interdépendantes : le coaching en matière de santé, le soutien en diététique et la prescription d'exercices supervisés. Le groupe actif (antipsychotique + prise en charge hygiéno-diététique) présentait une prise de poids à 12 semaines significativement inférieure au groupe recevant l'antipsychotique seul : 1,8 kg (IC 95 % : 0,4 à 2,8) versus 7,8 kg (IC 95 % : 4,8 à 10,7) ($p < 0,001$). Deux patients (soit 13 %) du groupe actif ont présenté une prise de poids cliniquement significative (supérieure à 7 % du poids de base) contre 75 % (9/12) dans le groupe contrôle [49].

Les auteurs ont également publié une extension de l'intervention KBIM (KBIM Xtend) uniquement sur le groupe actif comprenant des consultations individualisées, des groupes de cuisine et des exercices, avec un accompagnement moins intensif. À 2 ans, les données étaient disponibles pour 12 des 18 participants initiaux (67 %). Le nombre moyen de contacts avec la diététicienne au cours des deux années était de 24,3 (9,2 au cours des trois premiers mois et 15,1 dans le programme KBIM Xtend). Les apports alimentaires inutiles et la charge glycémique étaient respectivement inférieurs de 40 % (1 421 kJ/jour) et 27 % par rapport aux valeurs initiales. Les augmentations de poids et de tour de taille étaient respectivement de 1,8 kg et 0,6 cm à deux ans. À deux ans, 75 % des participants n'avaient pas présenté de gain de poids cliniquement significatif (pour rappel 75 % des patients du groupe contrôle (antipsychotique seul) avait pris du poids au bout de 12 semaines) [50].

D'autres programmes ont également été développés, comme *Structured lifestyle Education for People With Schizophrenia* (STEPWISE) [51] ou *Multidisciplinary Lifestyle enhancing Treatment for Inpatients with SMI* (MULTI). Le programme MULTI a été réalisé pendant 18 mois chez 65 patients PEP. Comparativement à 45 patients recevant les soins habituels, les patients du groupe MULTI présentaient une amélioration significative de l'activité totale, du poids, du périmètre abdominal, de la pression artérielle systolique et du HDL cholestérol [52].

3.4 Interventions spécifiques non médicamenteuses (activité physique et alimentation)

L'activité physique est une thérapeutique de plus en plus populaire et certaines études [53,54] retrouvent une efficacité chez les PEP. Cependant, les articles portant sur l'activité physique sont soumis à des biais : description insuffisante de la population, manque d'analyses à long terme, pas de prise en compte des paramètres métaboliques à l'inclusion, pas de groupe témoins, taux d'abandon élevé... [55]. La sédation n'apparaît pas comme un facteur primordial dans l'explication du manque d'activité physique. Il ne semble pas exister de corrélation entre la dose d'antipsychotiques et l'activité physique ou le comportement sédentaire [56]. Chez les patients UHR non traités, le manque d'activité physique serait plutôt lié au manque de motivation [35].

Le jeûne a montré des bénéfices pour la santé, notamment au niveau cardiovasculaire [57]. Mais la faisabilité de cette intervention qui nécessite des changements importants dans le mode de vie des patients et qui peut avoir des effets secondaires (sensation de faim intense ou intolérable, irritabilité, difficultés de concentration...) a été mise en doute [58]. La supplémentation en oméga-3 a peu, voire pas d'effet sur la mortalité ou la santé cardiovasculaire selon une méta-analyse [59]. Cependant une étude postérieure retrouve un effet cardioprotecteur d'une supplémentation en EPA (acide eicosapentaénoïque, oméga-3) avec des doses très élevées (4 g/j) [60] comparée à la dose neuroprotectrice utilisée chez les patients UHR (1 g/j) [61]. De plus, il a été suggéré qu'il faudrait privilégier l'EPA pour l'activité cardioprotectrice et le DHA (acide docosahexaénoïque, oméga-3) pour l'activité neuroprotectrice [62].

La supplémentation en vitamine D quant à elle ne confère pas de protection cardiovasculaire selon une méta-analyse récente [63]. Enfin, la supplémentation en N-acétylcystéine a montré son efficacité cardioprotectrice dans des modèles animaux et in vitro [64] mais pas chez l'humain.

3.5 Prise en charge globale

Toutes les interventions détaillées précédemment ont montré leur intérêt et des programmes de prise en charge globale précoce ont été développés. L'*International Early Psychosis Association* (IEPA) a officiellement lancé le manifeste *Healthy Active Lives* (HeAL) le 19 novembre 2014 à Tokyo. Ce programme a ensuite été diffusé dans la revue *The Lancet*. HeAL regroupe « des cliniciens, usagers de psychiatrie, famille de patients et chercheurs de onze pays qui se sont unis pour élaborer une déclaration de consensus international sur l'amélioration de la santé physique des jeunes atteints de psychose » [65]. Cette déclaration de consensus international invite les professionnels de la santé à accorder une plus grande attention à la santé cardiovasculaire et métabolique des personnes souffrant de psychose, dès le début de la maladie et du traitement.

Une brochure et des algorithmes de dépistage et de prise en charge adaptés aux différents pays ont été développés [66]. En l'absence de recommandations françaises, nous présentons ici une traduction des recommandations canadiennes (Fig. 2).

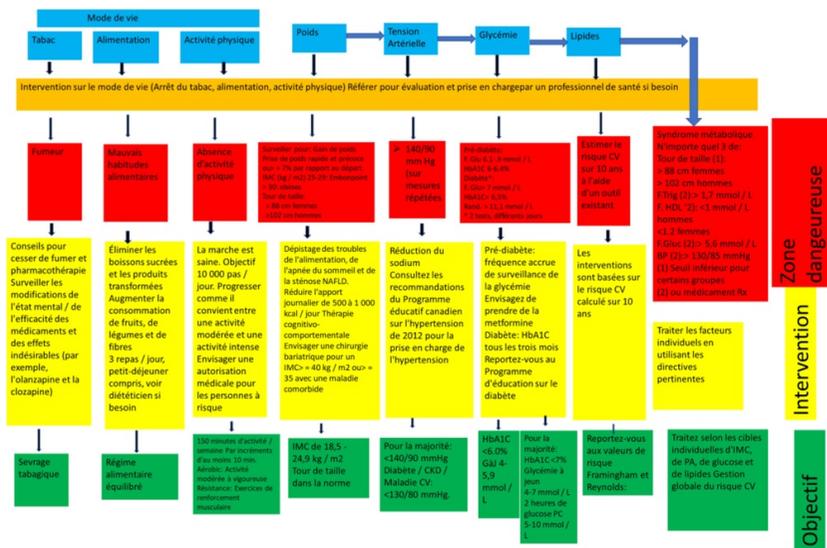


Fig. 2 Gestion du risque cardiométabolique : antipsychotiques (thymorégulateurs et antidépresseurs). Version canadienne traduite [66]. **NAFLD: stéatose hépatique non alcoolique**

3.6 Améliorer la santé physique des patients souffrant de troubles psychiatriques

Ainsi, des outils existent pour améliorer la prise en charge des patients psychiatriques, mais ils restent encore peu utilisés. Plusieurs pistes peuvent être envisagées pour améliorer la situation.

Premièrement, il conviendrait d'améliorer l'implication des psychiatres dans les maladies non psychiatriques du patient. Dans une étude allemande réalisée chez des patients souffrant d'une maladie psychiatrique sévère, les psychiatres n'avaient pas noté l'existence d'un diabète chez leur patient dans 68 % des cas ni d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) dans 98 % des cas [67]. Une étude française chez des patients âgés de plus de 60 ans et souffrant d'un trouble psychotique chronique a montré que la surveillance cardiovasculaire était insuffisante : la moitié seulement des patients avaient eu un ECG (électrocardiogramme) dans les 12 derniers mois, 58 % un contrôle de la glycémie ou de la fonction rénale dans les 6 derniers mois et le bilan lipidique n'était disponible que pour un tiers des patients [68]. Pourtant, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS, ancêtre de l'agence nationale de la sécurité du médicament) a émis des recommandations en mars 2010 [69] (Tableau 3). Elles reprennent en partie les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) de 2007 [70]. Elles n'ont pas été réactualisées depuis.

Tableau 3 Surveillance des patients à l'instauration d'un traitement antipsychotique.

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

Recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) [69]. T0 : avant le traitement/M1 : 1 mois après le début du traitement/M3 : 3 mois après le début du traitement.

Deuxièmement, Il serait intéressant de réorganiser l'accès aux soins pour les patients souffrant de troubles psychiatriques. En effet, il existe plusieurs obstacles à une bonne prise en charge. Les troubles cognitifs des patients rendent difficiles la compréhension d'un système de santé complexe. La stigmatisation des patients affublés d'une étiquette « psychiatrie » et le manque de connaissances des médecins sur les maladies psychiatriques diminuent parfois

la qualité des soins prodigués. Il faudrait donc simplifier l'accès aux soins, notamment en laissant la possibilité d'avoir accès à un interlocuteur humain à la place d'un lien virtuel comme cela est parfois proposé, de favoriser le dialogue entre les médecins des différentes spécialités et de développer la formation des praticiens aux troubles psychiatriques [71].

Troisièmement, il paraît important de lutter contre la stigmatisation des patients psychiatriques par les médecins non-psychiatres afin d'améliorer la prise en charge. Par exemple, les généralistes américains suspectent moins fréquemment une maladie sévère et prescrivent moins d'exams complémentaires aux patients qui viennent consulter pour des céphalées ou des douleurs abdominales s'ils ont un antécédent de dépression [70]. En France, dans son document de décembre 2017 « actes et prestations affections de longue durée - schizophrénie », la HAS reconnaît la prise en charge au titre de l'ALD de l'endocrinologue et du cardiologue pour les patients atteints de schizophrénie. En revanche, le suivi diététique et l'activité physique ne sont pas inclus [72].

Enfin, les données de la littérature actuelle invitent à considérer la schizophrénie comme une maladie systémique. Aux anomalies du système nerveux central s'associent des anomalies périphériques : endocriniennes [73], cardiométaboliques (perturbations de la glycémie et résistance à l'insuline, anomalies des lipides et du stress oxydatif [74]) et immunitaire (élévation de IL1, IL6, TNF α , CRP). Ces anomalies sont présentes dès la phase précoce de la maladie [75].

Le défi thérapeutique est désormais d'identifier les principaux facteurs modifiables dans les comportements liés à la santé, d'adapter le système de soin, de mieux cerner les interactions entre les médicaments psychiatriques et la santé physique, de promouvoir les approches et les innovations multidisciplinaires et intégratives de la multimorbidité [76].

4 Conclusion

La diminution importante de l'espérance de vie des patients souffrant de schizophrénie est multifactorielle mais est majoritairement due à des facteurs de risques modifiables et donc évitables. Les données de la littérature scientifique indiquent qu'une prise en charge globale, mentale et physique, permet d'améliorer le pronostic des patients à tous les stades du trouble. Une dégradation rapide de l'état de santé cardiovasculaire est constatée lors des premières années de la maladie. Cette prise en charge globale doit donc être la plus rapide possible pour avoir une efficacité maximale. L'objectif est de rapprocher l'espérance de vie des patients de celle de la population générale. Des outils, déjà présents dans d'autres pays, sont à la disposition des psychiatres francophones pour améliorer cette prise en charge.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts. BC : conférences rémunérées pour Janssen-Cilag, financement des travaux de recherche par la Fondation Bettencourt-Schueller (programme CCA INSERM Bettencourt), sans lien avec l'article soumis. Les autres auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] E.R. Walker, R.E. McGee and B.G. Druss, Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis, *JAMA Psychiatry* **72**, 2015, 334-341.
- [2] S. Brown, Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis, *Br J Psychiatry J Ment Sci* **171**, 1997, 502-508.
- [3] P. Oakley, S. Kisely, A. Baxter, et al., Increased mortality among people with schizophrenia and other non-affective psychotic disorders in the community: a systematic review and meta-analysis, *J Psychiatr Res* **102**, 2018, 245-253.
- [4] C. Hjorthøj, A.E. Stürup, J.J. McGrath, et al., Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Psychiatry* **4**, 2017, 295-301.
- [5] B.G. Druss, R.M. Rohrbaugh, C.M. Levinson, et al., Integrated medical care for patients with serious psychiatric illness: a randomized trial, *Arch Gen Psychiatry* **58**, 2001, 861-868.
- [6] A.J. Mitchell and D. Lawrence, Revascularisation and mortality rates following acute coronary syndromes in people with severe mental illness: comparative meta-analysis, *Br J Psychiatry J Ment Sci* **198**, 2011, 434-441.
- [7] T.M. Laursen, T. Munk-Olsen and M. Vestergaard, Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia, *Curr Opin Psychiatry* **25**, 2012, 83-88.
- [8] U. Hoang, M.J. Goldacre and R. Stewart, Avoidable mortality in people with schizophrenia or bipolar disorder in England, *Acta Psychiatr Scand* **127**, 2013, 195-201.
- [9] I. Bitter, P. Czobor, A. Borsi, et al., Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study, *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* **45**, 2017, 97-103.
- [10] J. Westman, S.V. Eriksson, M. Gissler, et al., Increased cardiovascular mortality in people with schizophrenia: a 24-year national register study, *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017, 1-9.

- [11]** C. Lemogne, H. Nabi, M. Melchior, et al., Mortality associated with depression as compared with other severe mental disorders: a 20-year follow-up study of the GAZEL cohort, *J Psychiatr Res* **47**, 2013, 851-857.
- [12]** B.G. Druss and R.A. Rosenheck, Mental disorders and access to medical care in the United States, *Am J Psychiatry* **155**, 1998, 1775-1777.
- [13]** O. Godin, D. Bennabi, A. Yroni, et al., Prevalence of metabolic syndrome and associated factors in a cohort of individuals with treatment-resistant depression: results from the FACE-DR Study, *J Clin Psychiatry* **80**, 2019, <https://doi.org/10.4088/JCP.19m12755>, [Epub ahead of print 15 October 2019].
- [14]** P. Goryunov, J. Firth, B. Stubbs, et al., Are people with schizophrenia adherent to diabetes medication? A comparative meta-analysis, *Psychiatry Res* **250**, 2017, 17-24.
- [15]** N. Sugawara, K. Maruo, T. Sugai, et al., Prevalence of underweight in patients with schizophrenia: a meta-analysis, *Schizophr Res* **195**, 2018, 67-73.
- [16]** A.J. Mitchell and O. Lord, Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis, *J Psychopharmacol Oxf Engl* **24**, 2010, 69-80.
- [17]** B. Stubbs, J. Williams, F. Gaughran, et al., How sedentary are people with psychosis? A systematic review and meta-analysis, *Schizophr Res* **171**, 2016, 103-109.
- [18]** D. Vancampfort, S. Rosenbaum, P.B. Ward, et al., Exercise improves cardiorespiratory fitness in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis, *Schizophr Res* **169**, 2015, 453-457.
- [19]** E. Vera-Garcia, F. Mayoral-Cleries, D. Vancampfort, et al., A systematic review of the benefits of physical therapy within a multidisciplinary care approach for people with schizophrenia: an update, *Psychiatry Res* **229**, 2015, 828-839.
- [20]** M. Beary, R. Hodgson and H.J. Wildgust, A critical review of major mortality risk factors for all-cause mortality in first-episode schizophrenia: clinical and research implications, *J Psychopharmacol Oxf Engl* **26**, 2012, 52-61.
- [21]** M. De Hert, J. Detraux, R. van Winkel, et al., Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs, *Nat Rev Endocrinol* **8**, 2011, 114-126.
- [22]** R. Doyle, D. O'Keefe, A. Hannigan, et al., The iHOPE-20 study: mortality in first episode psychosis-a 20-year follow-up of the Dublin first episode cohort, *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2019, <https://doi.org/10.1007/s00127-019-01721-x>, Epub ahead of print 9 May.
- [23]** T. Pillinger, K. Beck, B. Stubbs, et al., Cholesterol and triglyceride levels in first-episode psychosis: systematic review and meta-analysis, *Br J Psychiatry J Ment Sci* **211**, 2017, 339-349.
- [24]** T. Pillinger, K. Beck, C. Gobjila, et al., Impaired glucose homeostasis in first-episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis, *JAMA Psychiatry* **74**, 2017, 261-269.
- [25]** P. Shah, Y. Iwata, F. Caravaggio, et al., Alterations in body mass index and waist-to-hip ratio in never and minimally treated patients with psychosis: A systematic review and meta-analysis, *Schizophr Res* **208**, 2019, 420-429.
- [26]** J.K. Patel, P.F. Buckley, S. Woolson, et al., Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study, *Schizophr Res* **111**, 2009, 9-16.
- [27]** D. Cohen, O. Bonnot, N. Bodeau, et al., Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis, *J Clin Psychopharmacol* **32**, 2012, 309-316.
- [28]** S.B. Teasdale, P.B. Ward, R. Jarman, et al., Is obesity in young people with psychosis a foregone conclusion? Markedly excessive energy intake is evident soon after antipsychotic initiation, *Front Psychiatry* **9**, 2018, 725.
- [29]** A.J. Mitchell, D. Vancampfort, A. De Herdt, et al., Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients, *Schizophr Bull* **39**, 2013, 295-305.
- [30]** O. Lederman, S. Rosenbaum, C. Maloney, et al., Modifiable cardiometabolic risk factors in youth with at-risk mental states: a cross-sectional pilot study, *Psychiatry Res* **257**, 2017, 424-430.
- [31]** M. Garaulet, F.B. Ortega, J.R. Ruiz, et al., Short sleep duration is associated with increased obesity markers in European adolescents: effect of physical activity and dietary habits. The HELENA study, *Int J Obes* **35**, 2011, 1308-1317.
- [32]** D. Vancampfort, M. Wampers, A.J. Mitchell, et al., A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls, *Work*

- [33]** R. Carney, J. Cotter, T. Bradshaw, et al., Cardiometabolic risk factors in young people at ultra-high risk for psychosis: a systematic review and meta-analysis, *Schizophr Res* **170**, 2016, 290-300.
- [34]** J. Cordes, A. Bechdorf, C. Engelke, et al., Prevalence of metabolic syndrome in female and male patients at risk of psychosis, *Schizophr Res* **181**, 2017, 38-42.
- [35]** R.E. Newberry, D.J. Dean, M.D. Sayyah, et al., What prevents youth at clinical high risk for psychosis from engaging in physical activity? An examination of the barriers to physical activity, *Schizophr Res* **201**, 2018, 400-405.
- [36]** N. Manzanares, R. Monseny, L. Ortega, et al., Unhealthy lifestyle in early psychoses: the role of life stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, *Psychoneuroendocrinology* **39**, 2014, 1-10.
- [37]** R. Carney, T. Bradshaw and A.R. Yung, Monitoring of physical health in services for young people at ultra-high risk of psychosis, *Early Interv Psychiatry* **12**, 2018, 153-159.
- [38]** J. Vermeulen, G. van Rooijen, P. Doedens, et al., Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis, *Psychol Med* **47**, 2017, 2217-2228.
- [39]** M. Huhn, A. Nikolakopoulou, J. Schneider-Thoma, et al., Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis, *Lancet Lond Engl* 2019, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3), Epub ahead of print 11 July.
- [40]** D. Siskind and S. Kisely, Balancing body and mind: selecting the optimal antipsychotic, *Lancet Lond Engl* **394**, 2019, 900-902.
- [41]** L. Malandain, F. Thibaut, L. Grimaldi-Bensouda, et al., Correlates and predictors of antipsychotic drug polypharmacy in real-life settings: Results from a nationwide cohort study, *Schizophr Res*. 2017, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.015>, Epub ahead of print 27 May.
- [42]** F. Misawa, K. Shimizu, Y. Fujii, et al., Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects? A cross-sectional study, *BMC Psychiatry* **11**, 2011, 118.
- [43]** S. Ijaz, B. Bolea, S. Davies, et al., Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews, *BMC Psychiatry* **18**, 2018, 275.
- [44]** J. Tiihonen, E. Mittendorfer-Rutz, M. Torniainen, et al., Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study, *Am Psychiatry* **173**, 2016, 600-606.
- [45]** P. Ellul, R. Delorme and S. Cortese, Metformin for weight gain associated with second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis, *CNS Drugs* **32**, 2018, 1103-1112.
- [46]** D.J. Siskind, J. Leung, A.W. Russell, et al., Metformin for clozapine associated obesity: a systematic review and meta-analysis, *PLoS One* **11**, 2016, e0156208.
- [47]** W. Zheng, Q.-E. Zhang, D.-B. Cai, et al., Combination of metformin and lifestyle intervention for antipsychotic-related weight gain: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Pharmacopsychiatry* **52**, 2019, 24-31.
- [48]** C. Smith, H. Myles and C. Galletly, Developing a metformin prescribing tool for use in adults with mental illness to reduce medication-related weight gain and cardiovascular risk, *Australas Psychiatry Bull R Aust N Z Coll Psychiatr* **25**, 2017, 387-390.
- [49]** J. Curtis, A. Watkins, S. Rosenbaum, et al., Evaluating an individualized lifestyle and life skills intervention to prevent antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis, *Early Interv Psychiatry* 2016, <https://doi.org/10.1111/eip.12230>, Epub ahead of print 1 June.
- [50]** S.B. Teasdale, J. Curtis, P.B. Ward, et al., The effectiveness of the keeping the body in Mind Xtend pilot lifestyle program on dietary intake in first-episode psychosis: two-year outcomes, *Obes Res Clin Pract* **13**, 2019, 214-216.
- [51]** M.E. Carey, J. Barnett, Y. Doherty, et al., Reducing weight gain in people with schizophrenia, schizoaffective disorder, and first episode psychosis: describing the process of developing the Structured lifestyle Education for People With Schizophrenia (STEPWISE) intervention, *Pilot Feasibility Stud* **4**, 2018, 186.
- [52]** J. Deenik, D.E. Tenback, E.C.P.M. Tak, et al., Changes in physical and psychiatric health after a multidisciplinary lifestyle enhancing treatment for inpatients with severe mental illness: the MULTI study I, *Schizophr Res* 2018, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.033>, Epub ahead of print 25 July.

- [53]** J. Firth, R. Carney, R. Elliott, et al., Exercise as an intervention for first-episode psychosis: a feasibility study, *Early Interv Psychiatry* **12**, 2018, 307-315.
- [54]** A. Abdel-Baki, V. Brazzini-Poisson, F. Marois, et al., Effects of aerobic interval training on metabolic complications and cardiorespiratory fitness in young adults with psychotic disorders: a pilot study, *Schizophr Res* **149**, 2013, 112-115.
- [55]** E. Tumieli, A. Wichniak, M. Jarema, et al., Nonpharmacological interventions for the treatment of cardiometabolic risk factors in people with schizophrenia-a systematic review, *Front Psychiatry* **10**, 2019, 566.
- [56]** N.A. Abdul Rashid, M. Nurjono and J. Lee, Clinical determinants of physical activity and sedentary behaviour in individuals with schizophrenia, *Asian J Psychiatry* **46**, 2019, 62-67.
- [57]** B. Malinowski, K. Zalewska, A. Węsierska, et al., Intermittent fasting in cardiovascular disorders-an overview, *Nutrients* **11**, 2019, <https://doi.org/10.3390/nu11030673>, Epub ahead of print 20 March.
- [58]** R. de Cabo and M.P. Mattson, Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease, *N Engl J Med* **381**, 2019, 2541-2551.
- [59]** A.S. Abdelhamid, T.J. Brown, J.S. Brainard, et al., Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease, *Cochrane Database Syst Rev* **7**, 2018, CD003177.
- [60]** D.L. Bhatt, P.G. Steg, M. Miller, et al., Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia, *N Engl J Med* **380**, 2019, 11-22.
- [61]** G.P. Amminger, M.R. Schäfer, K. Papageorgiou, et al., Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial, *Arch Gen Psychiatry* **67**, 2010, 146-154.
- [62]** R.J. Deckelbaum and P.C. Calder, Editorial: is it time to separate EPA from DHA when using omega-3 fatty acids to protect heart and brain?, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **23**, 2020, 65-67.
- [63]** M. Barbarawi, B. Kheiri, Y. Zayed, et al., Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83,000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis, *JAMA Cardiol* 2019, <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1870>, Epub ahead of print 19 June.
- [64]** P.V. Dłudla, S.C. Dias, N. Obonye, et al., A Systematic review on the protective effect of N-acetyl cysteine against diabetes-associated cardiovascular complications, *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv* **18**, 2018, 283-298.
- [65]** What is HeAL. *iphys*, <https://www.iphys.org.au/what-is-heal> (accessed 19 October 2019).
- [66]** Algorithm and adaptations. *iphys*, <https://www.iphys.org.au/algorithm-and-adaptations> (accessed 3 July 2019).
- [67]** C. Dornquast, J. Tomzik, T. Reinhold, et al., To what extent are psychiatrists aware of the comorbid somatic illnesses of their patients with serious mental illnesses? - a cross-sectional secondary data analysis, *BMC Health Serv Res* **17**, 2017, 162.
- [68]** C. Arbus, J.-P. Clement, T. Bougerol, et al., Health management of older persons with chronically medicated psychotic disorders: the results of a survey in France, *Int Psychogeriatr* **24**, 2012, 496-502.
- [69]** ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, https://ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=suivi+des+patients+trait%C3%A9s+par+antipsychotiques (accessed 17 July 2019).
- [70]** M.A. Graber, G. Bergus, J.D. Dawson, et al., Effect of a patient's psychiatric history on physicians' estimation of probability of disease, *J Gen Intern Med* **15**, 2000, 204-206.
- [71]** E. Björk Brämberg, J. Torgerson, A. Norman Kjellström, et al., Access to primary and specialized somatic health care for persons with severe mental illness: a qualitative study of perceived barriers and facilitators in Swedish health care, *BMC Fam Pract* **19**, 2018, <https://doi.org/10.1186/s12875-017-0687-0>, Epub ahead of print 9 January.
- [72]** ALD n° 23 - Schizophrénies. Haute Autorité de Santé, https://www.has-sante.fr/jcms/c_565630/fr/ald-n23-schizophrenies (accessed 17 July 2019).
- [73]** B. Chaumette, O. Kebir, C. Mam Lam Fook, et al., Stress and psychotic transition: a literature review, *L'Encephale* **42**, 2016, 367-373.
- [74]** Kebir O, Chaumette B, Rivollier F, et al. Methylomic changes during conversion to psychosis. *Mol Psychiatry*, <http://www.nature.com/mp/journal/vaop/ncurrent/full/mp201653a.html> (2016, accessed 8 May 2017).
- [75]** T. Pillinger, E. D'Ambrosio, R. McCutcheon, et al., Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and

perspective on potential models, *Mol Psychiatry* **24**, 2019, 776-794.

[76] J. Firth, N. Siddiqi, A. Koyanagi, et al., The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness, *Lancet Psychiatry* **6**, 2019, 675-712.

[77] Consensus statements, <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome> (accessed 4 July 2019).

Queries and Answers

Query: Merci de vérifier que les prénoms et les noms ont été correctement identifiés.

Answer: oui

Query: Nous avons traité la Fig. 3 en Tableau 3 et les figures et tableaux ont été renumérotés. Merci de valider.

Answer: oui je valide

Query: Merci de nous transmettre la déclaration de liens d'intérêts désormais obligatoire.

Answer: MOK a reçu un soutien pour des activités de formation, de conférences ou de diffusion scientifique de la part de Janssen, Eisai, Otsuka-Lundbeck conférences rémunérées pour Janssen-Cilag, financement des travaux de recherche par la Fondation Bettencourt-Schueller (programme CCA INSERM Bettencourt), sans lien avec l'article soumis. Les autres auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

BC :

Query: Merci de compléter la référence [10] en nous fournissant les éléments manquants (soit la tomaison).

Answer:

Increased Cardiovascular Mortality in People With Schizophrenia: A 24-year National Register Study

J Westman ¹, S V Eriksson ², M Gissler ¹, J Hällgren ¹, M L Prieto ³, W V Bobo ³, M A Frye ³, D Erlinge ⁴, L Alfredsson ⁵, U Ösby ¹

Epidemiol Psychiatr Sci. 2018 Oct;27(5):519-527.

doi: 10.1017/S2045796017000166. Epub 2017 Jun 5.