

**ACADEMIE D'ORLEANS-TOURS**  
**UNIVERSITE DE TOURS**  
**FACULTE DE PHARMACIE "Philippe-Maupas"**

Année 2022

Thèse n° 54

**THESE D'EXERCICE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Melissa BELLAHSENE

Née le 01/03/1996 à Alger (99)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 AOÛT 2022  
**SCHIZOPHRENIE ET SYNDROME METABOLIQUE :**  
**PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**  
**DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS**

**JURY**

Président : Mme MAUPOIL Véronique, Professeur, Faculté de pharmacie - Tours

Directeur de thèse : M. BREDELOUX Pierre, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de pharmacie - Tours

Membres :

Mme CHATEAU Elodie, diététicienne nutritionniste - préparatrice en pharmacie – Tours

M. FERNANDEZ Benoit, titulaire, pharmacien d'officine – Amboise

Mme SCHNEIDER Clémence, adjointe, pharmacien d'officine - Tours

**ANNEE : 2022 - 2023**

**Directeur : Pr Denys BRAND**

**Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE**

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD**

**ENSEIGNANTS**

**12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

**6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

**2 PROFESSEURS ÉMERITES**

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

**36 MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAJBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

Mise à jour du 01/09/2022

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### 3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### 3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

### 3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

### 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

### 1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

### 3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



## **SERMENT DE GALIEN**

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

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

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

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

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

*Date : 29/08/2022*

*L'étudiant*  
Melissa Bellahsene

*Le Doyen de la Faculté*  
*Professeur Denys BRAND*

## Résumé

La schizophrénie affecte aujourd'hui 600 000 personnes en France.

La prévalence d'anomalies cardiométaboliques telles que le diabète, l'obésité, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies chez les patients atteints de schizophrénie est nettement plus élevée que dans le reste de la population générale. L'ensemble de ces anomalies constitue le syndrome métabolique, responsable d'une réduction de 25 à 30 ans de la durée de vie des patients atteints de schizophrénie par rapport aux sujets sains.

Dans le but de prévenir et contrôler ces complications cardiovasculaires, il devient nécessaire d'élaborer des interventions axées sur une hygiène de vie saine, une alimentation équilibrée et de l'exercice physique.

Après avoir rappelé ce qu'est la schizophrénie et le syndrome métabolique et tenté d'expliquer le rôle de la maladie psychiatrique et de ses traitements dans le développement de ce syndrome, nous avons, à travers cette thèse, réfléchi aux différents axes d'accompagnement des patients schizophrènes par le pharmacien d'officine, notamment sur le plan hygiéno-diététique. Au-delà des conseils délivrés au comptoir, j'ai imaginé un outil pouvant accompagner le patient au quotidien : une application mobile nommée "SchizApp".

SchizApp rappelle aux patients les recommandations nutritionnelles et simplifie la préparation des repas au quotidien. Elle permet également d'encourager la réalisation d'exercices physiques simples à domicile grâce à des vidéos. Enfin, elle assure au patient un suivi régulier du poids et facilite la prise de contact avec les professionnels de santé.

Le pharmacien d'officine, de par son accessibilité et sa disponibilité peut ainsi facilement mettre à disposition l'application aux patients en plus des explications et conseils adaptés.

# Remerciements

A Madame MAUPOIL Véronique, Docteur en pharmacie, merci d'avoir accepté de présider ce jury et de juger ce travail. Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour l'enseignement apporté et votre dévouement au quotidien en tant que doyenne de la faculté de pharmacie, toujours au service des étudiants et à la transmission du savoir.

A Monsieur BREDELOUX Pierre, Docteur en pharmacie, un grand merci pour m'avoir encadrée tout au long de cette thèse. Je vous exprime ma reconnaissance pour l'enseignement transmis, votre disponibilité et vos encouragements prodigués.

A Madame CHATEAU Elodie, diététicienne nutritionniste et préparatrice en pharmacie, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie pour votre aide et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

A Monsieur FERNANDEZ Benoit, Docteur en pharmacie, merci de prendre de votre temps pour évaluer ce travail.

A Madame SCHNEIDER Clémence, Docteur en pharmacie, je te remercie pour ta présence à mes côtés en ce jour si spécial et merci pour toute l'aide que tu m'as apportée.

A mon ami Tristan, je te remercie pour ta patience et ton aide si précieuse.

A mon mari, merci pour tout le soutien que tu m'as apporté depuis le début de mes études, merci de m'avoir épaulée et supportée pendant mes moments de stress ultime. Je t'aime.

A mes petites sœurs, mes deux petits rayons de soleil, merci de m'avoir fait rire quand j'en avais besoin, merci pour votre patience. Je vous aime.

Je dédie cette thèse à mes chers parents, merci pour tout, merci d'avoir toujours été présents, merci pour votre soutien indéfectible, merci pour votre amour, rien n'aurait été possible sans vous. Je vous aime.

A Clémence, Victor, Justine, Maryam, Amneh, Serve, Line, je vous remercie pour tous les merveilleux moments passés ensemble, merci d'avoir rendu ces années d'études belles et inoubliables.

## Table des matières

<b>RESUME .....</b>	<b>5</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>6</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>14</b>
<b>TABLE DES ANNEXES.....</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>16</b>
<b>PREMIERE PARTIE : LA SCHIZOPHRENIE .....</b>	<b>17</b>
<b>1    DEFINITION .....</b>	<b>17</b>
<b>2    EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>17</b>
<b>3    SYMPTOMES POSITIFS .....</b>	<b>18</b>
<b>3.1    Le délire .....</b>	<b>18</b>
3.1.1    Thèmes délirants .....	19
3.1.2    Mécanismes délirants .....	20
<b>3.2    Hallucinations .....</b>	<b>20</b>
3.2.1    Psychosensorielles .....	21
3.2.2    Intrapsychiques .....	21
<b>4    SYMPTOMES NEGATIFS .....</b>	<b>22</b>
<b>4.1    Symptômes négatifs primaires.....</b>	<b>22</b>
<b>4.2    Symptômes négatifs secondaires.....</b>	<b>22</b>
<b>4.3    L'émoussement des affects.....</b>	<b>23</b>
<b>4.4    La pauvreté du discours .....</b>	<b>23</b>
<b>4.5    L'avolition.....</b>	<b>23</b>
<b>4.6    L'anhédonie et le retrait social .....</b>	<b>23</b>

<b>4.7</b>	<b>Le déficit de l'attention .....</b>	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>SYNDROME DE DESORGANISATION.....</b>	<b>24</b>
<b>5.1</b>	<b>Cognitif .....</b>	<b>24</b>
5.1.1	Altérations au cours de la pensée .....	24
5.1.2	Altérations du système logique ou illogisme .....	24
5.1.3	Altérations du langage.....	25
<b>5.2</b>	<b>La dissociation affective.....</b>	<b>25</b>
<b>5.3</b>	<b>La dissociation comportementale .....</b>	<b>25</b>
<b>6</b>	<b>AUTRES SYNDROMES ASSOCIES .....</b>	<b>26</b>
<b>6.1</b>	<b>Altérations des fonctions cognitives.....</b>	<b>26</b>
<b>7</b>	<b>PHYSIOPATHOLOGIE .....</b>	<b>27</b>
<b>7.1</b>	<b>Vulnérabilité génétique.....</b>	<b>27</b>
<b>7.2</b>	<b>Facteurs environnementaux .....</b>	<b>28</b>
<b>7.3</b>	<b>Hypothèse neurodéveloppementale .....</b>	<b>28</b>
<b>7.4</b>	<b>Hypothèse dopaminergique .....</b>	<b>29</b>
<b>7.5</b>	<b>Hypothèse sérotoninergique .....</b>	<b>30</b>
7.5.1	Implication des récepteurs 5-HT <sub>2A</sub> .....	30
7.5.2	Implication des récepteurs 5-HT <sub>1A</sub> .....	31
<b>7.6</b>	<b>Hypothèse cholinergique.....</b>	<b>31</b>
<b>7.7</b>	<b>Hypothèse glutamatergique .....</b>	<b>32</b>
<b>8</b>	<b>TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE .....</b>	<b>32</b>
<b>8.1</b>	<b>Traitement pharmacologique : les antipsychotiques.....</b>	<b>33</b>
8.1.1	Mécanismes d'action.....	33
8.1.1.1	Système dopaminergique.....	33
8.1.1.2	Système sérotoninergique.....	35
8.1.2	Prise en charge de l'épisode aigu .....	36
8.1.3	Mise en place du traitement de fond .....	36
8.1.4	Durée du traitement de fond.....	36
8.1.5	Tolérance.....	37
8.1.5.1	Effets indésirables liés à l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques D <sub>2</sub> .....	37
8.1.5.1.1	Au niveau de la voie nigrostriée.....	37
8.1.5.1.2	Au niveau de la voie tubero-infundibulaire .....	38
8.1.5.1.3	Au niveau de la voie mésocorticale.....	38
8.1.5.2	Syndrome malin des neuroleptiques .....	38
8.1.5.3	Effets indésirables dus à l'antagonisme muscarinique .....	39



8.1.5.4	Effets indésirables dus à l'antagonisme histaminergique .....	39
8.1.5.5	Effets indésirables dus à l'antagonisme adrénergique .....	40
8.1.5.6	Effets indésirables hématologiques .....	40
<b>8.2</b>	<b>Traitements non pharmacologiques .....</b>	<b>40</b>
8.2.1	Traitements physiques.....	40
8.2.1.1	L'électro-convulsivo-thérapie .....	40
8.2.1.2	La stimulation magnétique transcrânienne .....	41
8.2.2	Thérapies cognitives et comportementales.....	41
8.2.3	Psychoéducation.....	42
8.2.3.1	Place des proches.....	42
8.2.3.1.1	Exemple de psychoéducation : programme Profamille .....	42
8.2.4	Remédiation cognitive .....	43
8.2.4.1	Principes de la remédiation cognitive.....	44
8.2.4.2	Programmes de remédiation cognitive en France.....	44
<b>9</b>	<b>PRONOSTIC ET EVOLUTION .....</b>	<b>45</b>
<b>9.1</b>	<b>Comorbidités.....</b>	<b>46</b>
9.1.1	Comorbidités psychiatriques .....	46
9.1.2	Comorbidités addictologiques.....	46
9.1.2.1	Cannabis et schizophrénie .....	47
9.1.2.2	Alcool et schizophrénie .....	47
9.1.2.3	Tabac et schizophrénie .....	48
9.1.3	Comorbidités non-psychiatriques.....	49
<b>DEUXIEME PARTIE : SCHIZOPHRENIE ET SYNDROME METABOLIQUE .....</b>		<b>50</b>
<b>10</b>	<b>DEFINITION DU SYNDROME METABOLIQUE .....</b>	<b>50</b>
<b>10.1</b>	<b>Prévalence en France .....</b>	<b>51</b>
10.1.1	Prévalence en population psychiatrique.....	51
<b>11</b>	<b>SYNDROME METABOLIQUE AU SEIN DES PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRENIE .....</b>	<b>52</b>
<b>11.1</b>	<b>Gain pondéral et augmentation de la circonférence abdominale .....</b>	<b>52</b>
<b>11.2</b>	<b>Insulinorésistance .....</b>	<b>52</b>
<b>11.3</b>	<b>Excès de sécrétion de glucocorticoïdes.....</b>	<b>52</b>
<b>11.4</b>	<b>Dyslipidémies .....</b>	<b>53</b>
<b>12</b>	<b>SYNDROME METABOLIQUE INDUIT PAR LES ANTIPSYCHOTIQUES ...</b>	<b>54</b>
<b>12.1</b>	<b>Mécanismes par lesquels les antipsychotiques agissent sur le poids .....</b>	<b>55</b>
12.1.1	Voie histaminergique .....	55
12.1.2	Voie sérotoninergique.....	55
12.1.3	Voie dopaminergique.....	56

12.2	Mécanismes des effets diabétogènes des antipsychotiques indépendamment de la prise de poids .56	56
12.3	Dyslipidémies induites par les antipsychotiques.....57	57
13	<b>ROLE DE LA MALADIE.....</b>	<b>57</b>
13.1	Troubles du comportement alimentaire .....	58
13.1.1	Hyperphagie nocturne.....	58
13.1.2	Hyperphagie boulimique.....	58
13.2	Hygiène de vie .....	59
13.2.1	Alimentation déséquilibrée .....	59
13.3	L'accès aux soins.....	60
14	<b>PREVENTION ET SURVEILLANCE DU SYNDROME METABOLIQUE .....</b>	<b>61</b>
14.1	Avant la mise sous traitement.....	61
14.1.1	L'évaluation clinique initiale .....	61
14.2	Surveillance pendant le traitement.....	62
14.2.1	Poids .....	62
14.2.2	Glycémie.....	62
14.2.3	Bilan lipidique .....	62
14.2.4	Pression artérielle.....	63
14.3	Prise en charge .....	63
14.3.1	Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires .....	63
14.4	Valeurs cibles thérapeutiques.....	64
<b>TROISIEME PARTIE : ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT SCHIZOPHRENE A L'OFFICINE : PREVENTION ET CONTROLE DU SYNDROME METABOLIQUE SUR LE PLAN HYGIENO-DIETETIQUE .....</b>		<b>65</b>
15	<b>L'EDUCATION POUR LA SANTE : UNE OBLIGATION DEONTOLOGIQUE POUR LE PHARMACIEN.....</b>	<b>65</b>
16	<b>LES OUTILS DE L'ENTRETIEN MOTIVATIONNEL .....</b>	<b>65</b>
16.1	Questions ouvertes .....	66
16.2	Valoriser/soutenir .....	66
16.3	L'écoute réflexive.....	66
16.4	Résumer .....	66
16.5	Informé et conseiller.....	67

<b>17</b>	<b>RECUEIL DES INFORMATIONS NUTRITIONNELLES.....</b>	<b>67</b>
<b>18</b>	<b>DONNER LES BONS CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES.....</b>	<b>69</b>
<b>18.1</b>	<b>L'alimentation.....</b>	<b>69</b>
18.1.1	Les glucides .....	69
18.1.2	Expliquer la notion d'index glycémique .....	70
18.1.3	En pratique pour le patient : la préparation des repas .....	74
18.1.3.1	Liste des aliments avec leur index glycémique .....	74
18.1.3.2	Exemple de menus(88) .....	76
18.1.3.3	Exemples de recettes de plats complets.....	77
18.1.4	Les lipides.....	79
18.1.4.1	En pratique pour le patient (93).....	80
18.1.4.2	Quelques astuces pour cuisiner avec moins de matières grasses .....	81
18.1.5	Les édulcorants .....	81
18.1.6	Le sel.....	82
18.1.6.1	En pratique pour le patient .....	83
18.1.7	Les fibres .....	83
18.1.7.1	Les féculents.....	84
18.1.7.2	Les fruits et légumes.....	84
18.1.7.3	Les légumes secs .....	85
18.1.8	Les produits laitiers.....	85
18.1.9	Les aliments ultra-transformés.....	86
18.1.9.1	En pratique pour le patient .....	87
18.1.10	Aider le patient à lire une étiquette alimentaire .....	88
18.1.10.1	Tableau nutritionnel .....	88
18.1.10.2	Liste des ingrédients.....	89
18.1.10.3	Nutri-score .....	90
<b>18.2</b>	<b>Les bienfaits de l'activité physique .....</b>	<b>91</b>
18.2.1	L'activité physique adaptée .....	91
18.2.2	Le sport sur ordonnance.....	92
<b>19</b>	<b>EXEMPLE D'UNE APPLICATION POUVANT ETRE DEVELOPPEE POUR LE PATIENT SCHIZOPHRENIQUE : SCHIZAPP .....</b>	<b>94</b>
<b>19.1</b>	<b>Présentation de l'application .....</b>	<b>94</b>
19.1.1	Méthodologie .....	95
19.1.1.1	Réalisation des vidéos .....	95
19.1.2	Présentation des onglets.....	98
19.1.2.1	Onglet alimentation .....	98
19.1.2.2	Onglet exercices .....	99
19.1.2.3	Onglet suivi du poids.....	100
19.1.2.4	Onglets coordonnés .....	101
<b>19.2</b>	<b>Mise à disposition de l'application au patient .....</b>	<b>102</b>
<b>20</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>103</b>
<b>21</b>	<b>ANNEXES .....</b>	<b>104</b>

<b>22</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>107</b>
-----------	----------------------------	------------

## Liste des figures

Figure 1 : Thèmes délirants les plus fréquemment retrouvés dans la schizophrénie(9) .....	19
Figure 2 : Principaux mécanismes retrouvés dans la schizophrénie(10) .....	20
Figure 3 : Principales altérations cognitives dans la schizophrénie(10) .....	27
Figure 4 : Distribution anatomique des voies dopaminergiques centrales(17).....	29
Figure 5 : Schéma d'un récepteur dopaminergique(28) .....	34
Figure 6 : Les 3 cibles du programme psychoéducatif Profamille(39).....	43
Figure 7 : Prévalence de la dépendance au tabac selon le trouble mental(45) .....	49
Figure 8 : Antipsychotiques de seconde génération et anomalies métaboliques(61)	
RD : Résultats discordants .....	54
Figure 9 : Résumé des recommandations de surveillance pendant le traitement(77).....	62
Figure 10 : Classification des glucides(85).....	70
Figure 11 : Pic de glycémie après un repas.....	71
Figure 12 : Réponse insulinaire après un repas.....	71
Figure 13 : Courbes d'index glycémiques de quelques aliments(85).....	72
Figure 14 : Classification en fonction de l'index glycémique(85) .....	72
Figure 15 : Index glycémique moyen de la courge en fonction du mode de cuisson(86) .....	73
Figure 16 : La déclaration nutritionnelle obligatoire(109) .....	88
Figure 17 : Les 5 logos du nutri-score(112).....	90
Figure 18 : QR code à scanner avec un smartphone pour le téléchargement de l'application .	94
Figure 19 : Page d'accueil de l'application .....	94
Figure 20 : Vidéo avant montage.....	96
Figure 21 : Vidéo après montage .....	96
Figure 22 : Contenu de ma chaîne "YouTube studio" .....	97
Figure 23 : Page d'accueil de l'onglet "alimentation" .....	98
Figure 24 : Onglet "exercices" .....	99
Figure 25 : Onglet "suivi" .....	100
Figure 26 : Exemple d'une fiche de coordonnées d'un professionnel de santé .....	101
Figure 27 : Onglet coordonnées de l'application .....	101
Figure 28 : Flyer à destination du patient .....	102

## Liste des tableaux

Tableau 1: Classification des aliments selon leur index glycémique. ....	75
Tableau 2 : Exemple d'aliments pas ou peu transformés, transformés et ultra-transformés.(108) ....	87

## Liste des abréviations

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

THC : delta-9-tétrahydrocannabinol

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

NCEP ATP : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel

HDL : High Density Lipoprotein

HHS : Hypothalmo-Hypophyso-Surrénalien

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

NFS : Numération de la Formule Sanguine

ECT : Electro-Convulsivo-Thérapie

TMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne

CRT : Cognitive Remediation Therapy

RECOs : Remédiation Cognitive pour la schizophrénie ou trouble associé

IPT : integrated psychological treatment

MCT : Metacognitive Training

RC2S : Remédiation Cognitive de la Cognition Sociale

SCIT : Social Cognition and Interaction Training

NESARC : National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions

IG : Index glycémique

EM : Entretien motivationnel

DES : Dose Sans Effet négatif

DJA : Dose Journalière Admissible

CSAH : Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine

AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique

TCA : Troubles du Comportement Alimentaire

SMN : Syndrome Malin des Neuroleptiques

## Table des annexes

Annexe I : Liste des antipsychotiques

Annexe II : Formulaire de prescription d'une activité physique adaptée

# Introduction

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique chronique complexe dont les formes cliniques sont très variées, affectant 600 000 personnes en France (1).

La prévalence d'anomalies cardiométaboliques telles que le diabète, l'obésité, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies chez les patients atteints de schizophrénie est nettement plus élevée que pour la population générale. L'ensemble de ces perturbations cliniques et biologiques constituent le syndrome métabolique et prédisent la survenue de maladies cardiovasculaires (2).

Actuellement, il est établi que le syndrome métabolique est deux à trois fois plus fréquent dans la population de patients souffrant de schizophrénie comparée à la population générale. Le concept du syndrome métabolique est important dans la prise en charge de la schizophrénie. En effet, la survenue de maladies cardiovasculaires chez ces patients entraîne une réduction de 25 à 30 ans de la durée de vie par rapport aux sujets sains (3).

De nombreuses études ont démontré la nécessité de sensibiliser davantage les professionnels de santé à l'élaboration d'interventions axées sur une hygiène de vie saine, une alimentation équilibrée et de l'exercice physique. En effet, ces interventions permettraient une réduction du poids et du risque cardiovasculaire et par conséquent une baisse du taux de mortalité précoce (4).

Aujourd'hui, l'accompagnement des patients atteints de schizophrénie reste un défi pour le pharmacien d'officine. En effet, malgré l'évolution de l'arsenal thérapeutique dans le traitement de la schizophrénie, le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement de ces patients n'est pas encore défini étant donné la complexité de la pathologie et de sa prise en charge.

C'est pourquoi cette thèse a pour objectif d'étudier le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients atteints de schizophrénie et plus particulièrement dans la prévention et la prise en charge du syndrome métabolique.

Une première partie définit la schizophrénie ainsi que sa prise en charge actuelle. Par la suite, une seconde partie exposera les connaissances actuelles sur le syndrome métabolique au sein de la population schizophrène. Enfin, la troisième partie développera le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et le contrôle du syndrome métabolique sur le plan hygiéno-diététique avec notamment le développement d'une application mobile permettant un accompagnement quotidien du patient.



# PREMIERE PARTIE : LA SCHIZOPHRENIE

## 1 Définition

Le terme « schizophrénie » a été établi en 1911 par le psychiatre suisse Eugen Bleuler à partir de deux racines grecques, la première signifiant : coupure et la deuxième : esprit. Le mot s'est diffusé rapidement dans la communauté psychiatrique mondiale pour recouvrir l'ensemble des symptômes que le psychiatre allemand Emil Kraepelin avait déjà lui-même auparavant rassemblé sous le nom de « démence précoce ».

Il désigne plus précisément une psychose grave survenant chez l'adulte jeune, marquée par une désorganisation mentale et une « discordance affective », se traduisant par de la bizarrerie, un manque de sens pratique, un détachement excessif et, souvent, mais pas toujours, des voix hallucinatoires et un état délirant non systématisé (5).

D'après l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale), la schizophrénie est une pathologie psychiatrique chronique complexe qui se traduit schématiquement par une perception perturbée de la réalité, des manifestations productives, comme des idées délirantes ou des hallucinations, et des manifestations passives, comme un isolement social et relationnel (6).

Il n'y a probablement pas une schizophrénie mais des schizophrénies, les formes cliniques de la maladie étant très variées, les causes multiples, sans corrélation directe avec la clinique, et l'environnement jouant un rôle aussi important que la prédisposition génétique (5).

## 2 Epidémiologie

Selon l'INSERM, la schizophrénie toucherait environ 0,7 à 1% de la population mondiale, et environ 600 000 personnes en France. Elle concerne aussi bien les femmes que les hommes, ces derniers semblant touchés par des formes plus précoces et invalidantes. Elle semble plus fréquente chez les personnes vivant en milieu urbain et celles ayant un parcours d'immigration.

La maladie se révèle généralement au cours de l'adolescence, entre 15 et 25 ans, mais elle débute le plus souvent plus tôt, sous une forme atténuée (7).

## 3 Symptômes positifs

### 3.1 Le délire

Le terme délire vient de *de-lirare* « sortir du sillon » qui évoque l'idée de « s'écarter de la collectivité ».

Le délire correspond à un trouble du contenu de la pensée entraînant une perte du contact avec la réalité. Il est l'objet d'une conviction inébranlable, inaccessible au raisonnement ou à la contestation par les faits.

Il s'agit d'une « évidence interne », pouvant être plausible ou invraisemblable, mais qui n'est généralement pas partagée par le groupe socioculturel du sujet.

Les délires se définissent par leurs thèmes, leurs mécanismes et leurs structures (ou organisation).

Le délire schizophrénique est marqué par l'illogisme et l'incohérence. Les idées du patient sont extravagantes, invraisemblables et ont peu de lien entre elles.

Cependant, le degré d'incohérence est variable et un délire schizophrénique peut parfois paraître organisé pour un interlocuteur peu expérimenté (8).

### 3.1.1 Thèmes délirants

Le thème délirant correspond au sujet principal sur lequel porte le délire.

Dans la schizophrénie, les thèmes sont polymorphes et hétérogènes (figure 1) :

Nom du thème	Définition	Exemple
<b>Persécution</b>	Idée délirante dans laquelle le thème central consiste pour le sujet à être attaqué, harcelé, trompé, persécuté ou victime d'une conspiration.	« Je sais bien que vous mettez des médicaments dans mon pain pour que je me taise et que je ne révèle pas au monde le soulèvement populaire communiste qui est en train de se préparer »
<b>Grandeur/mégalomaniaque</b>	Idée délirante qui implique de la part du sujet un sentiment exagéré de son importance, de son pouvoir, de son savoir, de son identité ou de ses relations privilégiées avec dieu ou une autre personne célèbre.	« Vous voulez me faire une prise de sang pour le revendre. Mais je suis votre directeur et votre roi, je refuse que vous preniez mon sang »
<b>Mystique</b>	Idée délirante dont le thème central est la religion.	« Je sais que je suis le fils préféré de Dieu et qu'il m'a confié un rôle spécial sur Terre »
<b>Somatique</b>	Idée délirante dans laquelle le thème central touche au fonctionnement du corps.	« Je sens mauvais parce que mes intestins sont tombés. En plus, avec la ventilation j'ai attrapé des boutons qui sont en fait des caméras microscopiques qui enregistrent tout »
<b>De référence</b>	Idée délirante dans laquelle le thème central touche au fonctionnement du corps	« Le présentateur du journal télévisé s'adresse spécifiquement à moi lorsqu'il annonce qu'un grave accident d'avion a eu lieu hier »

Figure 1 : Thèmes délirants les plus fréquemment retrouvés dans la schizophrénie(9)

Plusieurs travaux ont permis de regrouper les thèmes des délires schizophréniques dans trois catégories distinctes :

- Les délires d'influence : conviction d'être contrôlé par une force extérieure, de subir des insertions ou des effacements des pensées
- Les délires rapportés à « soi » : délires de grandeur, idées de référence, délire de culpabilité (peur d'être accusé, châtié, damné)
- Le délire de persécution

### 3.1.2 Mécanismes délirants

Le mécanisme du délire correspond au processus par lequel le délire s'établit et se construit. Tous les mécanismes peuvent être observés dans la schizophrénie, et sont souvent intriqués.

Les mécanismes les plus fréquents sont les hallucinations, l'intuition, l'interprétation et l'imagination (figure 2) (8).

Type de mécanisme délirant	Définition	Exemple
<b>Interprétatif</b>	Attribution d'un sens erroné à un fait réel.	« On est entré chez moi, les objets ont été déplacés et il y a une marque sur la porte. »
<b>Hallucinatoire</b>	Construction d'une idée délirante à partir d'une hallucination.	« Je vois les morts, là en ce moment il y a un cadavre décomposé allongé par terre à ma gauche, il me demande de l'aide mais je ne peux pas l'aider ! Alors je suis triste. »
<b>Intuitif</b>	Idee fausse admise sans vérification ni raisonnement logique.	« Je suis l'envoyé de dieu, je le sais, c'est ainsi. »
<b>Imaginatif</b>	Fabulation ou invention où l'imagination est au premier plan et le sujet y joue un rôle central.	« Il faut arrêter les moteurs diesel et utiliser les moteurs à venin de scorpion. J'ai passé plusieurs milliards d'années à extraire du venin de scorpion, c'est le mieux pour les moteurs. »

Figure 2 : Principaux mécanismes retrouvés dans la schizophrénie(10)

## 3.2 Hallucinations

Le terme hallucination provient du latin *hallucinatio* qui signifie erreur, méprise, égarement.

L'expérience hallucinatoire, c'est entendre des voix, voir des objets, des visages ou des animaux, tandis que personne autour de soi ne les perçoit.

Les hallucinations peuvent concerner tous les sens (vision, audition, odorat, goût, toucher). Elles peuvent être psychiques, lorsqu'un sujet a le sentiment que certaines de ses pensées lui sont étrangères ou imposées par des forces extérieures.

La prévalence des hallucinations en population générale sans trouble psychiatrique est estimée à environ 20 %. Dans la schizophrénie, 75 % des patients rendent compte d'hallucinations.

Les hallucinations sont très fréquentes lors des épisodes aigus mais elles peuvent persister pendant les phases chroniques dans plus de la moitié des cas.

20 % des patients schizophrènes souffrent d'hallucinations chroniques et persistantes malgré les traitements. Le retentissement fonctionnel est considérable dans ce cas.

Les hallucinations sont entrées dans le domaine médical grâce à Esquirol (1772-1840), qui fut le premier à regrouper sous une même entité les hallucinations provenant de sensorialités différentes.

Auparavant, les « visions » ou les « voix » étaient attribuées aux forces surnaturelles, divines ou à de la sorcellerie (11).

### 3.2.1 Psychosensorielles

Il s'agit d'hallucinations relevant de manifestations sensorielles faisant souvent appel à des souvenirs.

Les hallucinations auditives, présentes chez 50% des patients, sont les plus fréquentes. Il peut s'agir de sons simples (sonnerie, mélodie) mais le plus souvent, il s'agit de voix nettement localisées dans l'espace, on parle alors d'hallucinations acousticoverbales.

Il peut y avoir une ou plusieurs voix qui s'adressent au patient à la deuxième ou à la troisième personne. La voix peut être celle d'un homme ou d'une femme, d'une personne connue ou non. Les voix peuvent répéter les pensées du sujet, ou décrire ce que le sujet fait. Lors des épisodes aigus, elles peuvent devenir insupportables pour le patient, le conduisant parfois à des comportements auto ou hétéro-agressifs.

Les patients n'évoquent pas souvent leurs hallucinations, mais certains signes comportementaux permettent de repérer la présence d'hallucinations auditives.

Parmi ces signes on retrouve les attitudes d'écoute (le sujet semble distrait ou préoccupé, parfois de façon très brusque), un dialogue entre le patient et les voix mais aussi des méthodes de protection mises au point par le patient pour diminuer l'intensité ou la vivacité des voix (par exemple en s'introduisant du coton dans les oreilles, ou en écoutant de la musique).

Les hallucinations visuelles touchent quant à elles 15 % des patients atteints de schizophrénie. Il peut s'agir d'images simples, de phosphènes, d'ombres, ou de scènes visuelles plus complexes comme un phœnix volant dans le ciel, ou de façon plus angoissante, des démons et des morts sortant du sol.

Les hallucinations tactiles (sens du toucher superficiel) sont présentes chez environ 5% des patients souffrant de schizophrénie. Les patients peuvent sentir des coups de vent sur le visage, des sensations de brûlures, de piqûres, le corps d'un individu à côté d'eux, ou croient toucher des objets, des animaux...(11).

### 3.2.2 Intrapsychiques

Les hallucinations intrapsychiques, également appelées pseudo-hallucinations, correspondent à un phénomène psychique, vécu dans la propre pensée du patient sans manifestation sensorielle ni objectivité spatiale. La pensée prend alors une forme hallucinatoire avec des voix intérieures, des murmures intrapsychiques, ou encore des échos de la pensée.

Dans la clinique française, ces hallucinations regroupent l'automatisme mental (la pensée prend un caractère automatique donnant l'impression au patient de perdre le contrôle de sa pensée), le syndrome d'influence (sentiment d'être dirigé et d'avoir sa personnalité modifiée à distance) et les hallucinations psychomotrices verbales de Ségla (ces hallucinations décrites par J. Ségla, donnent au patient l'impression qu'une autre personne parle dans et par ses organes) (11).

## 4 Symptômes négatifs

Les symptômes négatifs de la schizophrénie ont été regroupés dans le syndrome autistique décrit par Paul Eugen Bleuler. L'autisme schizophrénique correspond à la perte de contact avec la réalité (apragmatisme, désintérêt, indifférence affective) au profit de la prédominance de la vie intérieure (idées abstraites et hermétiques).

Pour Eugène Minkowski, cette perte du contact avec la réalité constitue le processus générateur de la schizophrénie.

Le recours au syndrome autistique sera par la suite abandonné dans les années 1980, suite aux travaux d'Andreassen qui propose un remembrement des symptômes négatifs en cinq entités distinctes : l'émoussement des affects, la pauvreté du discours, l'avolition, l'anhédonie et le retrait social et le déficit de l'attention.

Plus de la moitié des patients souffrant de schizophrénie chronique présentent au moins un symptôme négatif sur le plan clinique (12). En plus de la qualité de vie, les symptômes négatifs affectent les relations sociales et le niveau fonctionnel à long terme.

### 4.1 Symptômes négatifs primaires

Le syndrome déficitaire ou idiopathique persiste au moins un an, y compris pendant les périodes de stabilité clinique. La prévalence du syndrome déficitaire a été estimée à environ 15 % dans les premiers épisodes et 25 % à 30 % pour les phases chroniques de la maladie (11).

### 4.2 Symptômes négatifs secondaires

Les symptômes négatifs secondaires peuvent être iatrogènes (syndrome extrapyramidal des neuroleptiques), consécutifs aux symptômes positifs (repli social lié au délire) ou encore environnementaux (rejet, stigmatisation). Ils sont susceptibles de s'améliorer avec une prise en charge adaptée (11).

### 4.3 L'émoussement des affects

L'émoussement affectif correspond à une diminution de l'expression spontanée des émotions. Cela se traduit par l'absence de nuance émotionnelle dans l'expression du visage, dans l'intonation de la voix, le regard est fixe le corps paraît figé, le sourire est rare. L'ensemble de ce tableau donne à l'interlocuteur une impression de froideur (11).

### 4.4 La pauvreté du discours

La pauvreté du discours ou alogie peut être définie par une diminution de l'expression de la parole, des difficultés à converser, les réponses sont brèves, évasives et parfois interrompues. Elle se réfère à la quantité de mots exprimés (11).

### 4.5 L'avolition

Il s'agit d'une diminution de la capacité à mettre en œuvre et maintenir une activité nécessitant un engagement dans l'action. Au maximum le patient peut rester assis ou au lit (clinophilie) à ne rien faire en permanence. Le manque de persistance, l'anergie et le manque d'intérêt sont vécus péniblement par l'entourage du patient, qui donne une impression d'insouciance et de négligence (11).

### 4.6 L'anhédonie et le retrait social

Il s'agit d'une perte de capacité à éprouver du plaisir et d'une perte de l'intérêt social.

Cependant, il y a une discordance entre les évaluations standardisées montrant un déficit de l'aptitude au plaisir et les études expérimentales de mise en situation qui soulignent la bonne conservation de cette aptitude.

L'analyse neurocognitive permet de distinguer deux capacités à ressentir du plaisir :

- En réponse au stimulus agréable au moment où il survient (« plaisir consommé »), préservée chez le patient.
- Lors de l'anticipation de l'événement à venir (« plaisir anticipé »), altérée chez le patient.

Ce déficit serait lié, d'une part, aux processus motivationnels qui favorisent la planification des comportements dont le but est de concrétiser un plaisir attendu et, d'autre part, à la difficulté à se remémorer les souvenirs plaisants et à utiliser ces ressentis comme un guide pour planifier des actions et prendre des décisions.

L'anhédonie serait donc liée à un déficit motivationnel résultant des altérations de la capacité à réactiver la valence émotionnelle positive d'un événement passé et à traduire cette représentation émotionnelle en motivation à agir (13).

## 4.7 Le déficit de l'attention

Le déficit de l'attention est caractérisé par une difficulté à engager et maintenir son attention sur des activités, sur un échange social ou un travail (11).

## 5 Syndrome de désorganisation

La désorganisation peut se définir comme le reflet de la perte d'unité psychique entre idées, affectivité et attitudes.

Au niveau symptomatique, cette désorganisation se traduit par des manifestations affectant les cognitions, les comportements et les affects (8).

### 5.1 Cognitif

#### 5.1.1 Altérations au cours de la pensée

La désorganisation altère l'élaboration et l'expression de la pensée. Cela se traduit par un enchaînement étrange voire incompréhensible d'idées et de réponses incohérentes aux questions.

Le discours est diffluent, le patient passe d'une pensée à une autre sans aucune logique, et sans qu'il ne perçoive d'incohérence (8).

#### 5.1.2 Altérations du système logique ou illogisme

La pensée du patient ne repose pas sur une logique communément admise, ce qui peut se traduire par :

- **L'ambivalence** : le patient éprouve ou manifeste simultanément deux sentiments opposés à l'égard d'un même objet
- **Le raisonnement paralogique** : le patient raisonne en s'appuyant sur des intuitions, des mélanges d'idées et des analogies.
- **Le rationalisme morbide** : le patient raisonne à partir d'arguments qui ne reposent sur aucun élément de réalité, sur une logique incohérente induisant des théories n'ayant aucun lien avec le réel (14).



### 5.1.3 Altérations du langage

Le langage devient le reflet de la désorganisation du patient au niveau cognitif, la forme du langage se retrouve ainsi modifiée. Le patient crée de nouveaux mots (néologisme), ou détourne le sens d'autres mots connus (paralogisme).

Le débit verbal du patient varie de très lent à très rapide et peut être associé à un bégaiement intermittent (9).

Dans certains cas, il peut exister un véritable néolangage, ou schizophasie totalement incompréhensible (8).

## 5.2 La dissociation affective

Au niveau affectif, le syndrome de désorganisation se traduit essentiellement par le phénomène d'ambivalence affective. Cette ambivalence s'exprime par la coexistence de sentiments et émotions contradictoires. Par exemple, le patient peut dire « je suis heureux mais je n'ai jamais connu le bonheur ». Le patient alterne en permanence entre l'amour et la haine.

D'autre part, cette ambivalence se manifeste également par l'expression d'émotions inadaptées aux situations tel que des sourires discordants et des rires immotivés (14).

## 5.3 La dissociation comportementale

La dissociation comportementale se traduit par un ensemble de symptômes soulignant l'absence de relation entre la pensée et les actes.

On retrouve :

- **La discordance** : elle s'exprime par la présence d'une perpétuelle hésitation, d'un délai entre l'intention et le geste. Le geste est souvent inadapté à l'objectif que le patient semble poursuivre. La discordance donne aux actions du patient un sens difficile à comprendre.
- **L'ambivalence** : sur le plan comportemental, l'ambivalence se traduit par une indécision permanente dans les actions menées. Les gestes se retrouvent interrompus avant d'aboutir, et semblent exagérés et maladroits.
- **Le maniérisme** : c'est l'exagération de certains comportements. On observe une absence de relation entre les différentes parties du corps, entre l'idée et l'action. Le sens des actes du patient reste mystérieux et l'intentionnalité apparaît incertaine.
- **Les paramimies** : ce sont des mimiques qui altèrent l'expression du visage, conduisant à la coexistence sur le visage de deux expressions contradictoires.

L'ensemble de ces signes renforcent et participent aux processus d'isolement et de désocialisation que subissent fréquemment les patients. La difficulté à accomplir des actions jusqu'à leur terme peut conduire à une réduction progressive des activités, le patient ne prenant plus d'initiative.

- **Le syndrome catatonique** : Ce dernier représente la manifestation extrême de la discordance. La catatonie est un syndrome psychomoteur qui associe des signes de catalepsie (suspension complète du mouvement volontaire des muscles dans la position où ils se trouvent) de négativisme (attitudes d'opposition pouvant aller jusqu'au refus d'alimentation) et des troubles du comportement comme les impulsions, l'écholalie (répétition involontaire de la fin des phrases ou mots de l'interlocuteur) ou l'échopraxie (imitation involontaire en miroir des gestes de l'interlocuteur) (8).

## 6 Autres syndromes associés

### 6.1 Altérations des fonctions cognitives

Il existe deux aspects de la cognition :

- La neurocognition, ou cognition « froide » concerne les compétences qui nous permettent de nous adapter au monde, de réguler nos actions et d'avoir conscience de nous-mêmes.
- La cognition sociale, dite « chaude », regroupe les processus qui permettent d'interagir et de communiquer.

Globalement, il s'agit des attentions, des fonctions exécutives et des systèmes de mémoire. Ces troubles (figure 3) se caractérisent par la difficulté à réagir à l'information utile et à écarter celles qui sont inappropriées, car interférant avec le traitement de l'information et la production de réponses adéquates.

Longtemps considérés comme secondaires aux symptômes schizophréniques ou comme des épiphénomènes de la maladie, ils affecteraient tous les patients et constituent désormais une dimension pathologique essentielle, dont la prise en charge est devenue cruciale pour la dynamique du rétablissement.

Les schizophrénies peuvent désormais être conçues comme une pathologie de la cognition (13).

Fonction cognitive	Définition	Exemples
<b>Fonctions exécutives</b>	Ces fonctions sont impliquées dans toute action orientée vers un but. Elles comprennent les processus de planification, auto-régulation, gestion des conséquences avec rétrocontrôle.	Difficultés à prévoir les séquences d'action nécessaires pour se rendre au travail, difficultés à organiser son travail et à gérer les priorités, difficultés à s'adapter à une nouvelle stratégie et à inhiber l'ancienne.
<b>Mémoire épisodique verbale</b>	Mémoire des expériences personnelles dans leur contexte temporo-spatial et émotionnel.	Difficultés à évoquer et réutiliser des souvenirs.
<b>Attention et vitesse de traitement de l'information</b>	Capacité à identifier un stimulus pertinent dans l'environnement, se concentrer et maintenir l'attention sur celui-ci.	Difficulté à se concentrer sur une tâche pendant plusieurs minutes comme lire un texte en entier, difficulté à sélectionner l'information pertinente lorsqu'il y a plusieurs informations comme écouter les consignes pour un travail alors que le téléviseur est en marche.

Figure 3 : Principales altérations cognitives dans la schizophrénie(10)

## 7 Physiopathologie

### 7.1 Vulnérabilité génétique

D'après l'INSERM, il existe a priori deux types de prédisposition génétique à la maladie :

- Certaines variations génétiques ont été identifiées comme étant associées à un léger surrisque de développer la maladie en cas d'exposition à des facteurs de risque environnementaux. Cependant, leur impact modeste rend leur identification difficile.
- Quelques mutations ponctuelles rares ont été décrites comme ayant un impact majeur sur le risque de développer une schizophrénie. Elles toucheraient préférentiellement des gènes jouant un rôle dans la plasticité neuronale, en partie communs avec ceux impliqués dans d'autres troubles du neurodéveloppement.

Le rôle de la génétique reste donc modéré : la fréquence de la maladie reste 10 fois plus faible que la fréquence à laquelle ces facteurs de vulnérabilité génétique sont retrouvés au sein de la population générale. Chez des jumeaux qui possèdent le même patrimoine génétique, lorsque l'un est atteint de schizophrénie, le risque que le second développe la maladie n'est que d'environ 40% (15).

## 7.2 Facteurs environnementaux

Différents facteurs environnementaux pourraient favoriser le développement de la maladie, notamment au cours de la période critique que constitue l'adolescence et le début de la vie adulte.

D'après l'INSERM, deux paramètres constituent des facteurs de risque bien établis précipitant l'apparition de troubles psychotiques : Le stress et la consommation de substances psychogènes (particulièrement le cannabis).

Le stress peut altérer différents mécanismes biologiques (neurogenèse, activité des facteurs de croissance et survie des neurones) au niveau de plusieurs structures cérébrales (hippocampe, cortex préfrontal, amygdale). Il expliquerait ainsi l'incidence plus élevée de la maladie en milieu urbain ou parmi les sujets ayant eu un parcours de migration, notamment au cours de l'enfance et de l'adolescence.

Le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) perturberait la maturation cérébrale en agissant sur les récepteurs qu'il active, nombreux au niveau des zones du cerveau impliquées dans les pathologies psychiatriques, et particulièrement dans les régions où la plasticité est importante à l'adolescence. Ainsi, la consommation de cannabis doublerait le risque de schizophrénie, mais avec une grande hétérogénéité en fonction des individus. Cet effet dépendrait de la dose, de la teneur du produit en THC, de la durée d'utilisation et de l'âge d'exposition (16).

## 7.3 Hypothèse neurodéveloppementale

D'après l'hypothèse neurodéveloppementale, la schizophrénie serait la conséquence tardive de processus développementaux débutant des années avant le début de la maladie.

Le développement pourrait être perturbé de façon précoce (par exemple pendant la vie intra-utérine ou période périnatale) et révélé de façon tardive, au moment de la maturation cérébrale à l'adolescence (théorie de la double atteinte) (9).

## 7.4 Hypothèse dopaminergique

Le système dopaminergique est au cœur de la physiopathologie et du traitement de la schizophrénie à travers ses voies principales (figure 4) (9) :

- **Mésolimbique** : Issue de l'ATV (aire tegmentale ventrale), elle se projette vers le noyau accumbens. Elle intervient dans la régulation de la vie émotionnelle, le contrôle de la motivation, l'association des actions et de leurs conséquences.
- **Mésocorticale** : Issue de l'ATV, elle se projette vers le cortex préfrontal. Elle favorise les performances du lobe préfrontal (planification des actions et le déclenchement des actions volontaires).
- **Nigro-striée** : Issue de la substance noire, elle se projette vers le striatum dorsal (noyau caudé, putamen). Elle est impliquée dans le contrôle du mouvement.
- **Tubéro-infundibulaire** : Issue de l'hypothalamus, elle se projette sur l'éminence médiane. Elle inhibe la libération de prolactine dans la circulation sanguine (17).

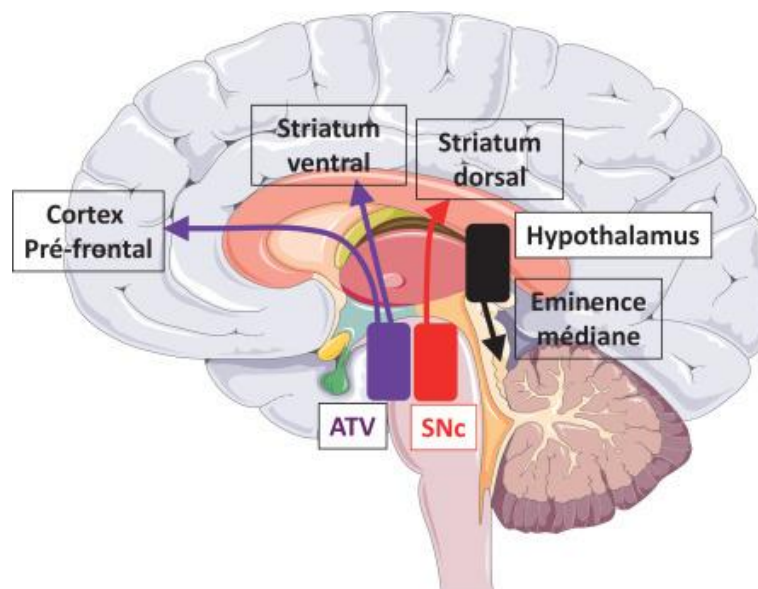


Figure 4 : Distribution anatomique des voies dopaminergiques centrales(17)

La dopamine, par le biais de ces cinq sous-types de récepteurs, régule de nombreuses fonctions psycho-comportementales ou cognitives qui sont perturbées au cours des psychoses (18).

C'est à partir de la découverte des neuroleptiques et de l'étude de leur cible (les récepteurs dopaminergiques) que l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie a été formulée. Le syndrome positif serait lié à une hyperactivité de la transmission dopaminergique au niveau mésolimbique et le syndrome négatif serait associé à une hypoactivation de la transmission dopaminergique au niveau de la voie mésocorticale (9).

Dans certaines régions, la libération de dopamine est contrôlée par d'autres systèmes de neurotransmission, suggérant que d'autres neurotransmetteurs peuvent être impliqués dans la physiopathologie des psychoses.

## 7.5 Hypothèse sérotoninergique

L'implication des transmissions sérotoninergiques dans la physiopathologie de la schizophrénie a été suggérée dans les années 1950 suite à la découverte fortuite des effets hallucinogènes induits par l'acide lysergique diéthylamine (LSD) en 1943 par le docteur Albert Hoffmann, chimiste chercheur dans une société pharmaceutique (19).

Le LSD est un psychédélique psychodysléptique (substance qui perturbe l'activité psychique) communément catégorisé en tant qu'hallucinogène. Cet alcaloïde héli-synthétique dérive de l'ergot de seigle, micromycète parasite des graminées (notamment blé et seigle) (20).

Le LSD, commercialisé sous le nom de Delysid® par les laboratoires Sandoz à la fin des années 1940 était utilisé en adjonction à une psychothérapie classique. Cependant, l'usage du LSD a rapidement été détourné, sa consommation est devenue hors de contrôle et a conduit à l'interdiction de sa consommation en 1970.

A cette époque, il a été démontré que l'induction d'hallucination, d'épisodes de délires proches de symptômes positifs de la schizophrénie était liée à la grande affinité du LSD pour les récepteurs à la sérotonine (19). Ce dernier agit en tant qu'agoniste partiel des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> (20). Depuis, de nombreuses études ont confirmé l'implication de la sérotonine dans la physiopathologie de la schizophrénie.

Enfin, la découverte d'antipsychotiques de nouvelle génération a orienté la recherche sur les récepteurs sérotoninergiques, plus précisément sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>1A</sub> (19).

### 7.5.1 Implication des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>

De nombreuses études post-mortem ont mis en évidence une diminution de la densité des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> au niveau du cortex frontal chez les patients atteints de schizophrénie par rapport aux témoins. Cependant, d'autres études ont observé soit une absence de différence entre les patients et les témoins soit une augmentation de la densité de ces récepteurs.

Les résultats contradictoires de ces études peuvent être expliqués en partie par des critères méthodologiques. L'influence du traitement antérieur, d'une prise de toxiques, le choix de la technique et le manque de spécificité des ligands utilisés sont tous des facteurs confondants.

De plus, les agonistes sérotoninergiques ont un effet psychomimétique et l'action des antipsychotiques atypiques ou de deuxième génération est liée en partie à leur action antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub> (21).

Ces arguments sont donc en faveur de l'implication des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> dans la physiopathologie de la schizophrénie. Cependant, d'autres récepteurs à la sérotonine tel que les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> sont également impliqués dans la schizophrénie (19).

### 7.5.2 Implication des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>

L'implication des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans la physiopathologie de la schizophrénie a été étudiée par de nombreuses études cliniques.

Tout d'abord, des études post-mortem réalisées chez des patients atteints de schizophrénie ont rapporté des augmentations de la densité des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans le cortex préfrontal d'environ 15 à 80 % par rapport aux témoins.

De plus, d'autres études ont étudié l'efficacité de l'ajout de tandospirone (agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>) à un traitement antipsychotique chez des patients schizophrènes pendant 6 semaines. L'ajout de tandospirone a amélioré la fonction exécutive ainsi que la mémoire verbale des patients.

Enfin, les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> augmentent systématiquement la libération de dopamine dans le cortex préfrontal chez les rongeurs. Cet argument permet de justifier de l'intérêt d'étudier d'avantage le rôle de ces récepteurs (22).

L'ensemble de ces arguments démontre donc l'implication des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans la physiopathologie de la schizophrénie.

## 7.6 Hypothèse cholinergique

L'acétylcholine est un neurotransmetteur du système nerveux central (SNC) et du système nerveux périphérique (SNP).

La neurotransmission cholinergique joue un rôle fondamental dans plusieurs fonctions du SNC, telles que la perception sensorielle, la fonction motrice, les processus cognitifs, la mémoire, l'attention, le sommeil, la nociception, la motivation, la récompense, l'humeur et les psychoses. Dans le SNP, l'acétylcholine est un neurotransmetteur du système nerveux autonome et des jonctions neuromusculaires.

Son implication dans plusieurs fonctions périphériques complique le développement de traitements ciblant plus spécifiquement les fonctions centrales.

Il existe deux grandes familles de récepteurs de l'acétylcholine, qui interagissent l'un avec l'autre :

- Les récepteurs muscariniques, couplés aux protéines G
- Les récepteurs nicotiniques, récepteurs canaux à perméabilité cationique

Plusieurs études ont montré une altération des récepteurs muscariniques dans les schizophrénies. En effet, des études post-mortem ont montré une diminution significative de la densité des récepteurs muscariniques dans différentes régions cérébrales de sujets schizophrènes (cortex frontal, noyaux gris centraux, hippocampe).

Cependant, l'interprétation des études de liaison ligands-récepteurs est compliquée par les effets potentiels des traitements antipsychotiques ou anticholinergiques (23).

De plus, d'après certaines études, le tabagisme fréquemment retrouvé chez les patients schizophrènes pourrait représenter un moyen de compenser pour eux une moindre fonctionnalité des récepteurs cholinergiques nicotiniques (24).

## 7.7 Hypothèse glutamatergique

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central (SNC).

L'hypothèse dominante actuelle est celle d'un dysfonctionnement des récepteurs NMDA.

L'implication de la transmission glutamatergique dans la physiopathologie des schizophrénies pourrait s'expliquer par un hypofonctionnement de cette transmission. En effet, l'administration de phéncyclidine, de dizocilpine ou de kétamine, des antagonistes non compétitifs du récepteur NMDA de haute affinité conduit à l'émergence d'effets proches de ceux observés dans les schizophrénies, incluant à la fois les domaines positifs et négatifs.

Ces données ont conduit à l'utilisation d'antagonistes des récepteurs NMDA comme modèle de schizophrénies (23).

Jusqu'au milieu du xx<sup>e</sup> siècle, l'agitation des patients était prise en charge par la contention physique, les sédatifs classiques ou les hypnotiques (bromure, chloral, barbituriques). Toutefois, ces procédés étaient inefficaces sur les symptômes psychotiques eux-mêmes. Certaines méthodes de chocs (coma insulinaire, électrochocs) ont également été utilisées, mais de manière non spécifique. Il y a un peu plus de 50 ans, la découverte des antipsychotiques a bouleversé la prise en charge des patients atteints de schizophrénie (25).

## 8 Traitement de la schizophrénie

La découverte des traitements de la schizophrénie a complètement transformé la prise en charge des sujets psychotiques ainsi que les relations entre patients et soignants. En effet, les traitements ont permis aux soignants d'établir des liens avec des patients délivrés de leur vécu psychotique et des troubles du comportement secondaires (agressivité, violence, bizarreries). Ils ont également permis de faire sortir des hôpitaux psychiatriques et de réinsérer dans la société des patients psychotiques chroniques, hospitalisés depuis de nombreuses années (25).



## 8.1 Traitement pharmacologique : les antipsychotiques

La découverte de l'effet antipsychotique puissant de la chlorpromazine chez les patients schizophrènes a déclenché une véritable révolution dans la prise en charge des psychoses.

La découverte de la chlorpromazine a été fortuite, car initialement développée comme un antihistaminique en anesthésiologie. L'hypothèse d'un intérêt de la chlorpromazine pour les maladies mentales, posée par Henri Laborit, a été caractérisée par Jean Delay et Pierre Deniker.

La chlorpromazine s'est avérée entraîner une réduction significative des idées délirantes, des hallucinations. Néanmoins, elle entraînait des troubles moteurs. L'identification de son action antagoniste des récepteurs D2 a ouvert la voie au développement d'autres antipsychotiques partageant ce mécanisme d'action (17).

De nombreux neuroleptiques (ou antipsychotiques typiques) ont vu le jour dans la foulée de la chlorpromazine, notamment l'halopéridol qui est devenu le chef de file. L'arrivée de la clozapine a fait évoluer les conceptions, montrant que l'effet moteur n'était pas nécessaire aux effets psychocomportementaux, introduisant la notion d'antipsychotique atypique (18).

### 8.1.1 Mécanismes d'action

Une action antagoniste des récepteurs de type D2 est commune à tous les antipsychotiques, qu'ils soient de première ou de deuxième génération. À côté de l'effet sur les récepteurs de type D2, chaque antipsychotique possède un profil d'action spécifique sur d'autres récepteurs cérébraux et périphériques (alpha-adrénergiques, histaminergiques, muscariniques et sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub>) (26).

#### 8.1.1.1 Système dopaminergique

La dopamine interagit avec les récepteurs dopaminergiques. Les récepteurs dopaminergiques font partie des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G (figure 5) (27).

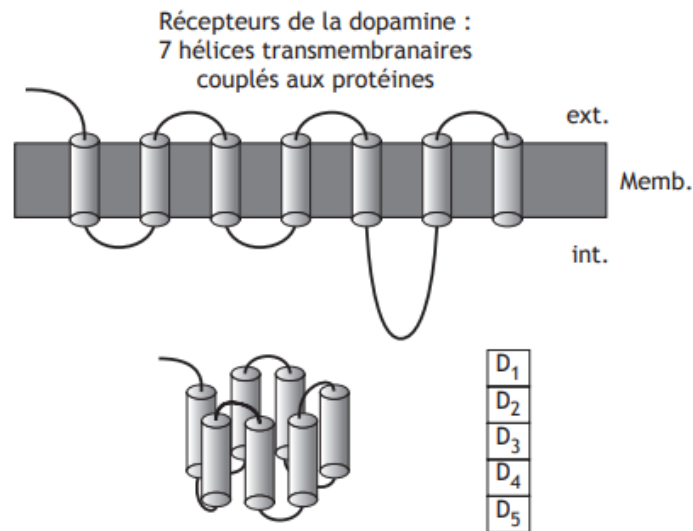


Figure 5 : Schéma d'un récepteur dopaminergique(28)

Il existe cinq types de récepteurs dopaminergiques (D1 à D5) qu'on peut regrouper en deux familles :

- La famille des D1-like comprenant les récepteurs D1 et les récepteurs D5 : Ces récepteurs sont couplés positivement à l'adénylate-cyclase et aboutissent à la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc).
- La famille des D2-like comprenant les récepteurs D2, D3 et D4 : Ces récepteurs sont couplés négativement à l'adénylate-cyclase et diminuent la production d'AMPc.

Chaque type de récepteur à la dopamine a une répartition spécifique dans le cerveau. Les récepteurs D1 sont postsynaptiques et présents dans tout le cerveau. Ils interagissent de façon fonctionnelle avec les récepteurs D2, en facilitant leur stimulation. Ils jouent un rôle dans la motricité et la cognition, mais leur implication dans l'action des antipsychotiques n'a pas été démontrée. En effet, les antagonistes D1 sélectifs n'ont pas d'activité antipsychotique.

Il existe deux isoformes, long et court, du récepteur D2 dont la localisation au sein du cerveau est différente :

- Autorécepteurs somatodendritiques : situés au niveau des corps cellulaires dopaminergiques. Leur stimulation diminue l'activité des neurones dopaminergiques ainsi que la synthèse et la libération de dopamine.
- Autorécepteurs présynaptiques : situés au niveau présynaptique. Leur stimulation diminue la libération de dopamine.
- Récepteurs postsynaptiques

L'activité des antipsychotiques est liée à l'antagonisme des récepteurs D2 postsynaptiques (27).

Cependant, le terme d'antipsychotique de 3<sup>ème</sup> génération a été proposé par certains auteurs pour qualifier les antipsychotiques dont le mécanisme d'action est un agonisme partiel des récepteurs dopaminergiques D2. Actuellement, cette classe n'est représentée que par une seule molécule : l'aripiprazole.

En effet, l'aripiprazole est un agoniste partiel des récepteurs postynaptiques D2 se comportant tantôt comme un antagoniste D2 au niveau limbique où le tonus dopaminergique est élevé et, tantôt comme un agoniste à activité modérée au niveau du cortex où le tonus est faible. Ainsi, l'aripiprazole n'exerce pas d'effet si le tonus dopaminergique est stable (notamment au niveau de la voie nigrostriée et tubéro-infundibulaire) limitant ainsi les effets indésirables.

On peut donc attendre de ces produits à la fois une efficacité sur les signes positifs et sur les signes négatifs de la maladie, ainsi qu'une limitation des effets indésirables (19).

### 8.1.1.2 Système sérotoninergique

Certains antipsychotiques ont la capacité d'antagoniser les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> à la sérotonine. L'antagonisme de ces derniers serait à l'origine d'une meilleure tolérance neurologique des antipsychotiques au niveau nigrostriatal.

L'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> est important avec les antipsychotiques de seconde génération ou atypiques dont il représente une caractéristique centrale.

Dès 1989, Meltzer a proposé que le rapport taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> sur celui des récepteurs D2 soit utilisé pour classer un antipsychotique dans la première ou la seconde génération.

En effet, les antipsychotiques de première génération ont un rapport inférieur à 1 car ils combinent un faible taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et un fort taux d'occupation des récepteurs D2, alors que les antipsychotiques de seconde génération ont un rapport supérieur à 1 du fait d'un taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> supérieur au taux d'occupation des D2.

Cependant, certains antipsychotiques sont toutefois atypiques alors qu'ils ne répondent pas à ce critère. C'est le cas de l'amisulpride qui n'entraîne pas d'effets neurologiques, alors qu'il n'agit que sur les récepteurs dopaminergiques D2 et D3.

À l'inverse, la chlorpromazine et la thioridazine ont également des effets antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, sans être des antipsychotiques atypiques, le degré d'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> n'est donc pas en soi un facteur suffisant pour considérer qu'un antipsychotique est atypique (29).

### 8.1.2 Prise en charge de l'épisode aigu

L'épisode aigu est caractérisé par l'augmentation des symptômes psychotiques (idées délirantes, hallucinations...). Le traitement antipsychotique doit être initié ou modifié rapidement.

En cas d'anxiété ou d'agitation modérée, un antipsychotique sédatif (ex : loxapine, cyamémazine, lévomepromazine) et/ou une benzodiazépine (ex : diazépam, oxazépam) seront prescrits pendant une durée limitée afin de favoriser la poursuite de la prise en charge et l'initiation du traitement antipsychotique (9).

### 8.1.3 Mise en place du traitement de fond

Dès le premier épisode aigu, la mise en place d'un traitement de fond par antipsychotique est nécessaire. L'objectif est le passage vers la phase d'entretien avec une posologie permettant un contrôle optimal des symptômes et un risque minimal de survenue d'effets indésirables (9).

Le traitement au long cours permet la prévention des rechutes et des hospitalisations ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie.

Aujourd'hui, de nombreux traitements antipsychotiques sont disponibles et il est impossible de définir une molécule unique à utiliser en première intention.

Cependant, différentes recommandations peuvent être argumentées (30).

D'après une méta-analyse, la clozapine, l'amisulpride, l'olanzapine et la rispéridone semblent avoir une efficacité globale supérieure à celle des autres antipsychotiques atypiques et des neuroleptiques (31).

Toutefois, il n'existe pas de données permettant de proposer une véritable hiérarchie entre les molécules. De plus, le choix de la molécule ayant le meilleur rapport bénéfice/risque reste très sujet-dépendant (30).

### 8.1.4 Durée du traitement de fond

Après un premier épisode, il est recommandé de poursuivre le traitement au moins 2 ans après avoir obtenu la rémission totale des symptômes psychotiques.

Après un second épisode ou une rechute, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 5 ans.

La diminution de la posologie doit se faire de manière progressive (pas plus de 10 % de diminution par mois), sous surveillance médicale.

Les rechutes pouvant survenir tardivement, le suivi est maintenu pendant au moins 12 à 24 mois après un éventuel arrêt (9).

### 8.1.5 Tolérance

L'affinité des antipsychotiques pour les différents types de récepteurs détermine leur profil d'effets secondaires. Ces effets pouvant être très handicapants et gênants pour le patient, sont à l'origine d'une mauvaise observance des traitements antipsychotiques (29).

#### 8.1.5.1 Effets indésirables liés à l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2

L'antagonisme des récepteurs D2 n'est pas sélectif de la voie mésolimbique, ce qui entraîne une diminution de la neurotransmission dopaminergique au niveau des différentes voies dopaminergiques (29).

##### 8.1.5.1.1 Au niveau de la voie nigrostriée

Lorsque l'antagonisme des récepteurs D2 de la voie nigrostriée par les antipsychotiques dépasse un certain seuil, des symptômes extrapyramidaux apparaissent. Généralement, ces symptômes apparaissent lorsque le taux d'occupation des récepteurs D2 au niveau du striatum dépasse 80 %.

Ils peuvent se manifester sous la forme :

- D'un syndrome parkinsonien : Syndrome moteur défini par la présence d'une akinésie, de tremblements de repos ainsi qu'une hypertonie.
- De dystonie : Contractions prolongées et involontaires des muscles d'une ou de plusieurs parties du corps.
- De dyskinésies aiguës : Mouvements anormaux et involontaires.
- D'une akathisie : Besoin impérieux de bouger ou de piétiner sur place.

De plus, l'utilisation à long terme de ces substances peut entraîner une hypersensibilisation de ces récepteurs, à l'origine de dyskinésie tardive. Ces symptômes sont des manifestations très fréquentes et gênantes des antipsychotiques de première génération.

Les antipsychotiques atypiques ou de seconde génération se lient également aux récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, ce qui permet la libération de dopamine et la diminution du taux d'occupation des récepteurs D2 par les antipsychotiques, expliquant la diminution de la prévalence des symptômes extrapyramidaux (29).

#### 8.1.5.1.2 Au niveau de la voie tubero-infundibulaire

Au niveau de l'hypophyse, la dopamine exerce physiologiquement un effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine. Les antipsychotiques entraînent donc une diminution de cette inhibition entraînant une hyperprolactinémie responsable d'une aménorrhée-galactorrhée chez la femme mais aussi une impuissance et une gynécomastie chez l'homme.

Les effets antagonistes 5-HT<sub>2</sub> des antipsychotiques de seconde génération s'opposeraient en partie aux effets antagonistes D<sub>2</sub> sur les cellules galactophores. Enfin, l'activité agoniste partielle de l'aripiprazole n'entraînerait pas d'hyperprolactinémie (29).

#### 8.1.5.1.3 Au niveau de la voie mésocorticale

Au niveau de la voie mésocorticale, voie déjà déficitaire chez le patient schizophrène, les antipsychotiques de première génération aggravent cet hypofonctionnement entraînant la persistance voire l'aggravation des symptômes négatifs et des déficits attentionnels et exécutifs secondaires.

A l'inverse, l'effet antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> des antipsychotiques de seconde génération atténuerait l'antagonisme des récepteurs D<sub>2</sub> au niveau du striatum et par conséquent le déficit primaire en dopamine au niveau préfrontal (29).

#### 8.1.5.2 Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un effet indésirable rare, mais potentiellement fatal (évolution mortelle dans 10 à 30 % des cas), induit par la prise d'antipsychotiques. Le premier cas de SMN a été décrit par Delay et Deniker en 1960 sous le nom de « Syndrome akinétique hypertonique » avec l'halopéridol.

Il est défini par les critères diagnostiques suivants :

- Une exposition à un antagoniste dopaminergique, ou arrêt d'un agoniste dopaminergique, dans les dernières 72 heures
- Une hyperthermie > 38 °C à au moins 2 reprises
- Des sueurs profuses
- Une rigidité musculaire généralisée, décrite comme « en tuyau de plomb » dans les formes les plus sévères
- Une altération de l'état mental, caractérisée par un délire ou une altération de la conscience pouvant aller de la stupeur au coma
- Une élévation des créatines phosphokinases (CPK) au moins à 4 fois la limite supérieure de la normale
- Une activation du système nerveux autonome se manifestant par une tachycardie, hypersudation, élévation ou fluctuation de la pression artérielle, tachypnée (fréquence respiratoire augmentée d'au moins 50 % par rapport à la valeur de base), incontinence urinaire et pâleur

- Les symptômes ne sont pas dus à une autre substance ou à une autre condition neurologique ou générale et ne sont pas expliqués par un trouble mental sous-jacent.

Un syndrome malin est possible avec tous les neuroleptiques quelles que soient la posologie et la voie d'administration.

Ce syndrome survient dans 2 cas sur 3 au cours de la première semaine de traitement ou après une augmentation de posologie, bien que l'apparition de syndrome malin soit également décrite après de longues périodes de traitement. Le risque est maximal lors de la première introduction d'un traitement neuroleptique. La fréquence de survenue de ce syndrome oscille entre 0,07 et 2,2 % des patients sous traitement neuroleptique, selon les études (32).

### 8.1.5.3 Effets indésirables dus à l'antagonisme muscarinique

L'antagonisme des récepteurs à l'acétylcholine est retrouvé aussi bien avec certains antipsychotiques de première génération que des antipsychotiques de seconde génération.

L'antagonisme est exercé au niveau des récepteurs périphériques, avec production d'effets atropiniques (sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, rétention urinaire) mais aussi au niveau des récepteurs centraux, avec pour conséquence des troubles de l'attention voire une sédation.

Cependant, les effets anticholinergiques s'opposent à l'action antagoniste des récepteurs D2 au niveau de la voie nigrostriée et entraînent donc une diminution des effets extrapyramidaux. Cela explique que les phénothiazines aliphatiques, telles que la lévomépromazine, utilisée en tant que neuroleptique sédatif, n'entraînent pas d'effet extrapyramidal et ne nécessitent pas le recours à des correcteurs anticholinergiques.

La forte activité anticholinergique de la clozapine, de la chlorpromazine ou de la thioridazine contribue à la meilleure tolérance neurologique de ces molécules (29).

### 8.1.5.4 Effets indésirables dus à l'antagonisme histaminergique

L'antagonisme histaminergique peut induire une augmentation de l'appétit à l'origine d'une prise de poids, mais également une baisse de la vigilance.

La sédation est parfois recherchée en tant que telle, en particulier lors des épisodes psychotiques aigus qui se caractérisent fréquemment par la présence d'une agitation (29).

#### 8.1.5.5 Effets indésirables dus à l'antagonisme adrénergique

L'antagonisme des récepteurs alpha-adrénergiques est à l'origine d'hypotension orthostatiques, de sédation ou encore d'effets secondaires sexuels tels que des troubles de l'érection ou de l'éjaculation (29).

#### 8.1.5.6 Effets indésirables hématologiques

La clozapine possède des effets hématologiques tels que la granulopénie et l'agranulocytose qu'il est nécessaire de surveiller par la réalisation d'une numération de la formule sanguine (NFS) une fois par semaine pendant les 18 premières semaines puis une fois par mois pendant toute la durée du traitement.

Compte tenu de ce risque, le traitement par clozapine doit être limité aux patients résistants ou chez lesquels la tolérance est mauvaise ou le risque de suicide est important (33).

### 8.2 Traitements non pharmacologiques

Dans certains cas de schizophrénie résistante au traitement, les praticiens ont recours à des méthodes non pharmacologiques tel que les traitements physiques, les thérapies cognitives et comportementales, la psychoéducation ainsi que la remédiation cognitive.

#### 8.2.1 Traitements physiques

##### 8.2.1.1 L'électro-convulsivo-thérapie

Les symptômes persistants des patients souffrant de schizophrénie résistante au traitement médicamenteux entraînent d'importantes difficultés dans le quotidien du patient au niveau social, familial et professionnel (34).

Ces symptômes persistants peuvent être pris en charge par une technique de stimulation cérébrale, l'électro-convulsivo-thérapie (ECT). Cette technique est indiquée dans les schizophrénies catatoniques ou dans les formes avec syndrome positif résistant.

Cela consiste en l'administration d'un courant électrique transcrânien de très faible intensité provoquant secondairement une crise tonico-clonique généralisée.

Ce traitement est réalisé sous anesthésie générale de courte durée, limitant les mouvements pendant la crise et sous surveillance clinique et tracé électroencéphalographique (9).



### 8.2.1.2 La stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une technique non invasive et non douloureuse qui permet de stimuler une zone du cortex cérébral. Cette technique consiste en l'application d'un champ magnétique à la surface du crâne au moyen d'une bobine positionnée sur le scalp au-dessus d'une zone cérébrale cible.

Lorsque cette bobine est placée au contact du scalp, le champ magnétique traverse la boîte crânienne et induit un courant électrique au niveau du cortex cérébral résultant en une dépolarisation des neurones et une modification de l'activité cérébrale.

La TMS est utilisée pour diminuer l'intensité des symptômes schizophréniques réfractaires, notamment les symptômes négatifs et les hallucinations auditives. C'est une technique sans danger, bien tolérée et présentant peu d'effets secondaires. Aucune séquelle neurologique, cognitive ou cardiovasculaire durable n'a été rapportée.

Cependant, cet outil reste relativement récent et capable d'altérer les fonctions cérébrales, les thérapeutes doivent donc être très vigilants (35).

### 8.2.2 Thérapies cognitives et comportementales

Le but des thérapies cognitives et comportementales (TCC) est la réduction des symptômes persistants malgré la bonne observance d'un traitement antipsychotique (9).

Les idées délirantes et les hallucinations peuvent résulter d'erreurs d'interprétations et d'attributions erronées en raison de biais de raisonnement. Les TCC visent à modifier ces erreurs de raisonnement, les croyances du patient et surtout les conséquences comportementales et émotionnelles qui en découlent.

Lors des séances, le thérapeute amène le patient à faire évoluer son raisonnement, ses schémas cognitifs, ses croyances, ses pensées ainsi que sa façon de gérer ses émotions.

De plus, la schizophrénie entraînant le plus souvent une altération des capacités de communication et des compétences sociales, cette thérapie de groupe permet au patient de développer ces capacités par des exercices portant sur des situations de la vie quotidienne (36).

Une méta-analyse a démontré que les TCC permettaient de réduire la fréquence et la sévérité des hallucinations ainsi que la détresse associée. De plus, d'autres études ont également démontré l'efficacité des TCC sur les symptômes négatifs (36).

### 8.2.3 Psychoéducation

La psychoéducation ou éducation thérapeutique est une composante essentielle de la prise en charge du patient.

Elle permet au patient ainsi qu'à ses proches, de mieux comprendre la schizophrénie, les symptômes, l'intérêt du traitement mis en place mais également comment faire face à la maladie au quotidien.

In fine, la psychoéducation permet de diminuer le risque de rechute et d'améliorer la qualité de vie du patient.

La psychoéducation est donc une stratégie complexe nécessitant des interventions sur différents plans, notamment pédagogique, émotionnel et comportemental (37).

#### 8.2.3.1 Place des proches

La psychoéducation dans les familles de patients atteints de schizophrénie permet aux proches une meilleure compréhension de la maladie, une meilleure appréhension et gestion des symptômes du patient au quotidien mais également une réduction du stress et de ses conséquences sur leur propre santé (38).

La psychoéducation permet donc à la famille d'avoir un rôle actif en créant un partenariat avec les praticiens, tout en ayant un soutien émotionnel (37).

##### 8.2.3.1.1 Exemple de psychoéducation : programme Profamille

Le programme Profamille est une approche cognitivo-comportementale cherchant à modifier 3 cibles (figure 6) : les comportements, les cognitions et le niveau émotionnel des familles. Les objectifs sont d'améliorer le confort personnel des familles et d'améliorer l'aide qu'elles peuvent apporter au patient.

Ces trois composantes cibles interagissent les unes avec les autres, les cognitions influençant les croyances et les comportements, les émotions et les comportements ayant aussi des influences réciproques et des influences sur les cognitions.

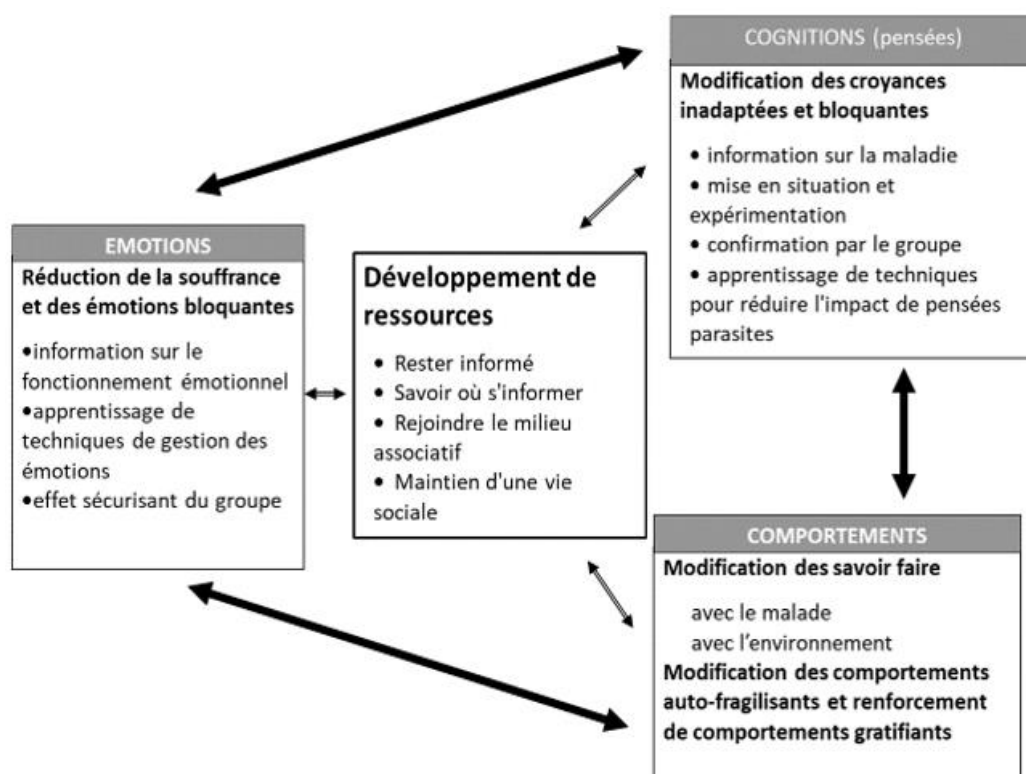


Figure 6 : Les 3 cibles du programme psychoéducatif Profamille(39)

Le programme se compose de deux modules. Le premier module contient 14 séances se regroupant en 4 étapes où chaque étape prépare la suivante :

- Éducation sur la maladie : modifier les attributions, permettre de comprendre.
- Développement d'habileté relationnelles : améliorer sa relation avec le patient, mieux aider le patient.
- Gestion des émotions et développement de cognitions adaptées : prendre plus de plaisir, développer une bienveillance pour soi et les autres et une confiance en soi.
- Développer des ressources : tenir sur la durée et pouvoir faire face à des aléas et préparer l'avenir.

Le deuxième module est destiné à renforcer les apprentissages et favoriser la mise en application des savoir-faire développés dans le programme (39).

#### 8.2.4 Remédiation cognitive

La remédiation cognitive a pour objectif de réduire l'impact des troubles cognitifs sur le quotidien des patients.

Pour cela, elle fait appel à des exercices permettant d'entraîner les processus altérés ou de favoriser l'acquisition de nouvelles stratégies qui permettent de compenser ces altérations, dans le but d'améliorer le quotidien des patients.

*In fine*, l'amélioration des performances cognitives est un levier permettant au patient la réussite de projets concrets dans le domaine professionnel, personnel ou même au niveau des loisirs.

La remédiation cognitive est donc une stratégie permettant de renforcer l'autonomie et de restaurer la capacité de décision. Elle est proposée une fois que le patient est stabilisé, que les traitements ont été réduits à leur dose minimale efficace et que le meilleur rapport bénéfices cliniques/effets indésirables a été obtenu (40).

#### 8.2.4.1 Principes de la remédiation cognitive

Avant de débiter la prise en charge, le thérapeute définit des objectifs précis avec le patient en fonction de ses besoins et de ses projets.

La remédiation cognitive obéit à plusieurs principes distincts reposant sur le développement de nouvelles stratégies permettant de faire face à des situations déterminées :

- **Approche restauratrice** : Elle a pour objectif la récupération du fonctionnement antérieur par le biais d'un entraînement répétitif des fonctions altérées.
- **Approche compensatoire** : Repose sur le renforcement des facultés préservées et la mise en place de nouvelles stratégies à l'aide d'un entraînement cognitif.
- **Orthèse cognitive** : Compensation par l'utilisation de stratégies palliatives.

Lors des séances, le patient développe de nouvelles stratégies lui permettant de réaliser efficacement les exercices proposés par le thérapeute. Il construit des réponses face à des situations artificielles, qui lui permettront d'appréhender de manière plus efficace les situations auxquelles il est confronté dans sa vie quotidienne (40).

#### 8.2.4.2 Programmes de remédiation cognitive en France

En France, deux principaux programmes sont utilisés pour réduire l'impact des troubles neurocognitifs dans les schizophrénies : La cognitive remediation therapy (CRT) et le programme RECOS (remédiation cognitive pour la schizophrénie ou trouble associé).

La CRT est constituée de trois modules qui prennent en compte la flexibilité cognitive, la mémoire et la planification.

Le programme RECOS est constitué de six modules. Un bilan intégratif est réalisé afin de sélectionner les modules les plus pertinents qui seront dispensés. Ces modules ciblent la mémoire de travail, la mémoire verbale, les fonctions visuo-spatiales, l'attention sélective, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement.

Afin de réduire l'impact des troubles de la cognition sociale dans les schizophrénies, plusieurs programmes sont utilisés :

- **Gaïa** : Il a pour objectif l'amélioration de la reconnaissance des émotions faciales en utilisant des photographies et des vidéos.
- **IPT (integrated psychological treatment)** : Il associe une remobilisation neurocognitive et un entraînement des compétences sociales. Il est indiqué chez les patients ayant des difficultés à communiquer, un trouble des interactions, une inhibition ou des symptômes positifs persistants.
- **MCT (metacognitive training)** : Lors des séances, les patients sont confrontés à des situations contextualisées durant lesquelles ils doivent mener une conversation avec un interlocuteur virtuel. Les participants apprennent donc à interagir correctement.
- **RC2S (remédiation cognitive de la cognition sociale)** : Programme utilisant un logiciel de simulation permettant d'améliorer les capacités d'interaction avec les autres.
- **SCIT (social cognition and interaction training)** : Il a pour objectif l'amélioration du traitement des ambiguïtés et de la reconnaissance des émotions.
- **TomRemed** : Au cours des séances, des extraits vidéo sont utilisés pour entraîner la capacité des patients à identifier les états d'esprits des autres. Après chaque extrait, le thérapeute pose des questions aux patients sur ce que pensent ou veulent les personnages impliqués.

De nombreux travaux ont démontré l'efficacité de la remédiation cognitive dans l'amélioration des performances neuropsychologiques mais aussi du pronostic fonctionnel, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres mesures de réhabilitation psychosociale (40).

## 9 Pronostic et évolution

La schizophrénie est une maladie dont l'évolution est très variable d'un patient à l'autre et d'une forme à l'autre.

L'évolution est généralement chronique, marquée par l'alternance entre des épisodes psychotiques plus ou moins espacés et des périodes plus ou moins symptomatiques. Les rechutes étant favorisées par les facteurs de stress (drogues, ruptures, deuil ...).

Le déficit est variable, et se stabilise généralement après 2 à 5 ans d'évolution.

Dans les formes résiduelles, on observe une diminution du syndrome positif et une majoration du syndrome négatif altérant le fonctionnement social et la qualité de la vie. La santé générale des patients souffrant de schizophrénie reste un problème majeur de santé publique.

En effet, la mortalité des patients atteints de schizophrénie est 2 à 3 fois plus élevée que celle de l'ensemble de la population, la cause principale étant les comorbidités parmi lesquelles arrivent en tête, les maladies cardiovasculaires.

Le suicide est également un des facteurs expliquant la mortalité plus élevée de cette population. En effet, 10% des patients atteints de schizophrénie décèdent par suicide.

Cependant, grâce aux progrès réalisés au niveau pharmacologique et psychothérapeutique, il est possible dans 20 à 25 % des cas d'obtenir une rémission complète voire une guérison de cette maladie et dans une majorité des cas de conserver une qualité de vie globalement satisfaisante même si 50 à 75 % des patients ne retrouvent pas leur niveau de fonctionnement antérieur.

Certains facteurs de bon pronostic ont été mis en évidence :

- Sexe féminin
- Environnement favorable
- Bon fonctionnement pré-morbide
- Début tardif
- Bonne conscience du trouble
- Traitement antipsychotique précoce et bien suivi

Les prises en charge thérapeutiques doivent être axées sur ces deux derniers facteurs, par des mesures appropriées d'éducation thérapeutique (9).

## 9.1 Comorbidités

### 9.1.1 Comorbidités psychiatriques

Les symptômes thymiques (épisodes dépressifs ou maniaques) sont souvent retrouvés chez le patient schizophrène en phase aiguë.

Des troubles de l'humeur peuvent également être présents au décours ou à distance d'un épisode psychotique dans 20 à 75% des cas. On parle dans ce cas d'épisode dépressif caractérisé post-psychotique dont l'impact sur l'évolution de la maladie (rechutes, mauvaise observance) semble important (9).

### 9.1.2 Comorbidités addictologiques

Une majorité de patients atteints de schizophrénie sont comorbides avec des dépendances.

Toutes les études épidémiologiques confirment que les comorbidités addictives de la schizophrénie concernent une majorité de patients.

Une des premières études, l'enquête ECA (Epidemiologic Catchment Area) publiée en 1990 estimait que cette comorbidité touchait 47% des personnes atteintes de schizophrénie, comparativement à 13,5% dans la population générale.

Plus de la moitié des personnes qui souffrent de schizophrénie ont des antécédents de toxicomanie. Les patients atteints de schizophrénie ont 4,6 fois plus de problèmes d'addiction que les personnes sans maladie psychiatrique (41).

Parmi les patients souffrant de schizophrénie, 50 à 70% fument du tabac, 50% consomment du cannabis et 10 à 50% présentent un abus voire une dépendance à l'alcool (9).

De ce fait, il est nécessaire de traiter simultanément la schizophrénie ainsi que les pathologies addictives car les troubles s'aggravent mutuellement. Aujourd'hui, l'entretien motivationnel est au cœur de la prise en charge des addictions y compris en milieu psychiatrique.

### 9.1.2.1 Cannabis et schizophrénie

Après le tabac et l'alcool, le cannabis est la drogue la plus consommée par les patients atteints de schizophrénie. Entre 13 et 42 % d'entre eux ont présenté au cours de leur vie un abus ou une dépendance au cannabis.

Le  $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta 9$ -THC) est la principale molécule responsable de l'addiction au cannabis.

Depuis quelques années, une hypothèse suggérait que le cannabis augmentait le risque d'apparition du trouble schizophrénique. Plusieurs études ont démontré que la prévalence du trouble schizophrénique restait stable alors que celle du cannabis est en constante augmentation. De plus, il est démontré que la consommation de cannabis ne déclenche un trouble schizophrénique que chez des personnes vulnérables.

Cependant d'après une étude, la consommation de cannabis est associée à un âge de début de la maladie psychiatrique 2,7 ans plus jeune en moyenne. De plus, consommer du cannabis dans les premières périodes de l'apparition du trouble schizophrénique aggrave considérablement le pronostic clinique et thérapeutique (42).

### 9.1.2.2 Alcool et schizophrénie

D'après de nombreuses études, la fréquence des troubles liés à l'usage d'alcool est élevée chez les patients souffrant de schizophrénie.

L'étude epidemiologic catchment area (ECA), menée sur la population générale, a démontré que la prévalence sur la vie entière de l'abus d'alcool et de l'alcool-dépendance étaient respectivement de 9,7 % et 24 % chez les sujets souffrant de schizophrénie.

D'après l'étude nationale epidemiologic survey of alcohol and related conditions (NESARC), également menée en population générale, la prévalence sur la vie entière de l'abus d'alcool et de l'alcool-dépendance étaient respectivement de 16,6 et 38,2 % chez les sujets souffrant de schizophrénie.

En France, une étude clinique a observé que 30 % des patients atteints de schizophrénie avaient présenté un abus (4 %) ou une dépendance (26 %) à l'alcool au cours de leur vie et 21 % dans les six mois précédant l'étude (43).

La dépendance à l'alcool débute lors de la phase prodromique des schizophrénies chez 75% des patients et peut être le premier diagnostic psychiatrique posé chez 7 % des patients atteints de schizophrénie.

Les troubles liés à l'usage d'alcool chez le patient schizophrène ont un réel impact sur sa prise en charge. Les patients sont moins observants aux traitements, ont plus de risques de présenter un syndrome extrapyramidal induit par les antipsychotiques et ont tendance à rechuter plus fréquemment que les patients sans troubles liés à l'usage de l'alcool (44).

### 9.1.2.3 Tabac et schizophrénie

L'importance de la prévalence de la dépendance au tabac constitue une réelle problématique chez les patients schizophrènes.

La plupart des patients dépendants au tabac et schizophrènes commencent habituellement à fumer avant le début de la schizophrénie. D'après de nombreuses études, la prévalence de la dépendance au tabac est plus élevée chez les adolescents qui développeront une schizophrénie que chez les adolescents qui n'en développeront pas (45).

De plus, il a été démontré que la consommation de tabac est associée à un début de la maladie plus précoce, au développement de formes plus sévères de schizophrénies, à une moins bonne qualité de vie et à un nombre plus élevé d'hospitalisations, laissant supposer que la consommation de tabac pourrait être impliquée dans l'apparition et la progression de la schizophrénie (46).

D'après les études épidémiologiques réalisées en population générale, permettant d'évaluer la consommation de tabac de façon plus précise, les schizophrénies constituent les troubles mentaux associés avec une prévalence parmi les plus élevées de dépendance au tabac (47).



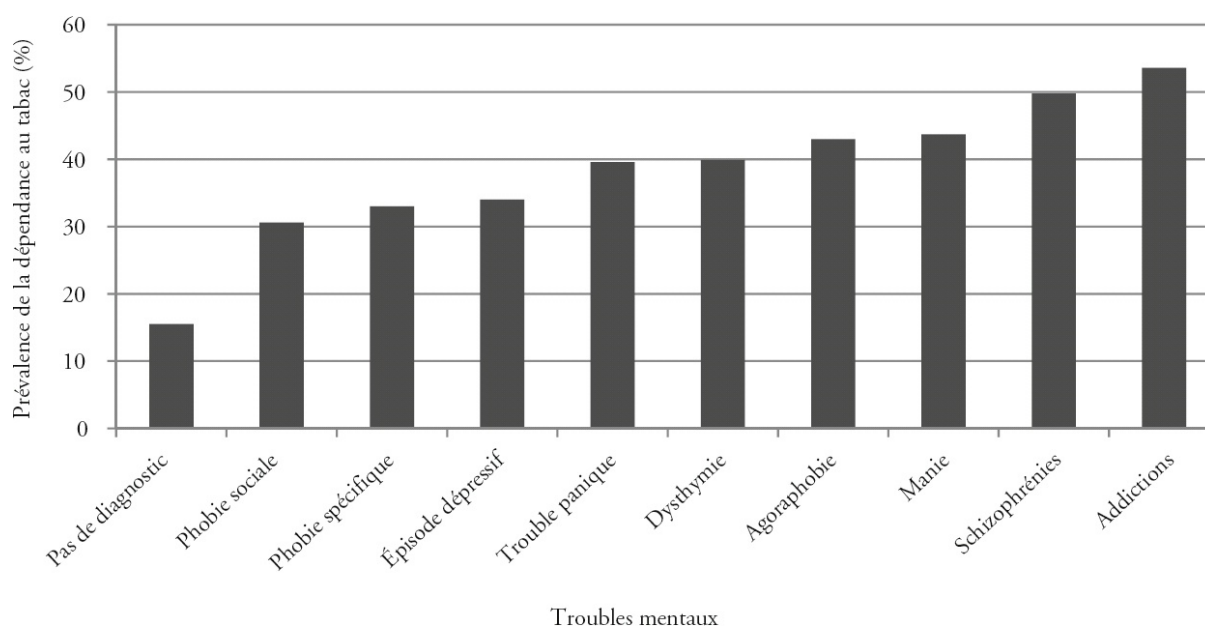


Figure 7 : Prévalence de la dépendance au tabac selon le trouble mental(45)

En France, la prévalence de la dépendance au tabac chez des patients consultant pour un trouble schizophrénique est autour de 50 %.

Les fumeurs atteints de schizophrénie consomment plus de cigarettes et extraient la nicotine de leurs cigarettes de façon plus importante que les fumeurs non schizophrènes. De plus, les patients schizophrènes ont de plus grands effets renforçateurs de leur consommation de tabac et des symptômes de sevrage plus importants en cas d'arrêt (45).

### 9.1.3 Comorbidités non-psychiatriques

La surmortalité associée aux schizophrénies est majoritairement due à des causes cardiovasculaires : maladie coronarienne et AVC (accidents vasculaires cérébraux) (48). En effet, la mortalité cardiovasculaire des patients atteints de schizophrénie est 2 à 3 fois plus importante, avec un risque relatif encore plus élevé avant 50 ans (49).

Chez les patients atteints de schizophrénie, la prévalence des anomalies cardiométaboliques tel que le diabète, l'obésité, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies est nettement plus élevée que pour la population générale. L'ensemble de ces perturbations cliniques et biologiques constituent le « syndrome métabolique » et représentent un facteur prédictif du développement de maladies cardiovasculaires (9).

Cette situation s'explique en partie par les effets indésirables des traitements antipsychotiques mais également par les symptômes induits par la maladie ainsi qu'une fréquence importante de facteurs de risques évitables tel que le tabagisme, la consommation d'alcool, l'alimentation déséquilibrée et la sédentarité (9).

# DEUXIEME PARTIE : SCHIZOPHRENIE ET SYNDROME METABOLIQUE

## 10 Définition du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique, également connu sous le nom de “syndrome X”, ne se définit pas comme étant une maladie mais se traduit plutôt par la présence de plusieurs troubles physiologiques et biochimiques (50).

Reconnu depuis les années 1920, le syndrome métabolique désigne la coexistence de plusieurs troubles de santé d'origine lipidique, glucidique ou vasculaire associés à un excès de poids, chez un même individu. L'ensemble de ces désordres métaboliques augmente considérablement le risque de diabète de type 2 et la survenue de maladie coronarienne ou cérébro-vasculaire.

La définition du syndrome métabolique diffère selon les organismes de santé. La première définition officielle a été établie en 1999 par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) puis une seconde définition a été proposée par le National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP III) en 2005.

Selon l'OMS, une personne est atteinte du syndrome métabolique lorsqu'il y a une résistance de l'organisme à l'insuline ou une glycémie  $> 6,1$  mmol/L (110 mg/dl), d'une glycémie à 2h  $> 7,8$  mmol/L (140 mg/dl) avec deux facteurs de risques ou plus parmi :

- HDL-cholesterol  $< 0,9$  mmol/L (35 mg/dl) chez l'homme ou  $< 1,0$  mmol/L (40 mg/dl) chez la femme
- Triglycérides  $> 1,7$  mmol/L (150 mg/dl)
- Ratio tour de taille/hanches  $> 0,9$  chez l'homme ou  $> 0,85$  chez la femme ou un IMC (indice de masse corporelle)  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>
- Pression artérielle  $> 140/90$  mmHg

Selon le NCEP-ATP III, une personne est atteinte du syndrome métabolique lorsqu'on retrouve au moins 3 des facteurs de risque suivants :

- Tour de taille  $> 102$  cm chez l'homme ou  $> 88$  cm chez la femme
- Triglycéridémie  $\geq 1,50$  g/L (1,7 mmol/L) ou traitement médicamenteux pour triglycérides élevés
- HDL-cholestérol  $< 0,40$  g/L chez l'homme (1,00 mmol/L) ou  $< 0,50$  g/L (1,3 mmol/L) chez la femme ou traitement médicamenteux pour HDL-cholestérol diminué
- Pression artérielle  $\geq 130/85$  mmHg ou traitement médicamenteux pour hypertension artérielle.
- Glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol/L (soit  $\geq 1,10$  g/L) ou traitement médicamenteux pour glucose élevé.

Cependant, les critères proposés par le NCEP-ATP III américain ont fait l'objet de certaines critiques, notamment en ce qui concerne les valeurs seuils de la circonférence de la taille jugées particulièrement élevées. Ces valeurs ont été retenues en raison de la forte prévalence de l'obésité aux Etats-Unis.

Afin d'éviter les confusions, la FID (fédération internationale du diabète) a établi une nouvelle définition du syndrome métabolique en 2006 avec une individualisation de la valeur seuil du tour de taille en fonction de l'origine ethnique : Pour les sujets européens, les seuils retenus ont été revus à la baisse par comparaison aux seuils initialement proposés par le NCEP-ATP III américain et deviennent > 94 cm (au lieu de > 102 cm) pour les hommes et > 80 cm (au lieu de > 88 cm) pour les femmes.

Cette nouvelle définition du syndrome métabolique accorde une place prépondérante à l'obésité abdominale.

Selon la FID, une personne est atteinte du syndrome métabolique lorsqu'elle présente une obésité abdominale (définie dans la population européenne par un tour de taille supérieur à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme) et en plus, au moins deux des facteurs de risque suivants :

- Triglycérides > 1,7 mmol/L (150 mg/dL).
- HDL-cholestérol < 1,00 mmol/L (40 mg/dL) chez l'homme et à 1,3 mmol/L (50 mg/dL) chez la femme.
- Pression artérielle > 130/85 mmHg.
- Glycémie à jeun égale > 5,6 mmol/L (100 mg/dL), diabète de type 2 ou intolérance au glucose.

La FID prévoit des différences entre les populations pour les seuils d'embonpoint abdominal. Par exemple, pour les populations d'Asie du Sud, de Chine et du Japon, on considère la présence d'une obésité abdominale lorsque le tour de taille est supérieur à 90 cm chez les hommes et 80 cm chez les femmes (51).

## 10.1 Prévalence en France

Trois centres français (Inserm de Lille, de Toulouse et le laboratoire universitaire d'épidémiologie de Strasbourg) ont estimé la prévalence du syndrome métabolique en France à 22,5% chez les hommes et 18,5% chez les femmes.

La prévalence du syndrome métabolique dépend de sa définition, de l'année de l'étude, de l'âge et du sexe de la population, ce qui complique les analyses entre pays et entre continents. En constante augmentation, elle pose un problème majeur de santé publique (50).

### 10.1.1 Prévalence en population psychiatrique

Actuellement, il est établi que le syndrome métabolique est deux à trois fois plus fréquent dans la population de patients souffrant de schizophrénie comparée à la population générale (3).

En effet, les patients atteints de schizophrénie ont une prévalence accrue de surpoids et d'obésité, d'hyperglycémie, de dyslipidémie, d'hypertension et un taux de mortalité de cause cardiovasculaire nettement plus élevé par rapport à la population générale (52).

## 11 Syndrome métabolique au sein des patients atteints de schizophrénie

### 11.1 Gain pondéral et augmentation de la circonférence abdominale

Les patients schizophrènes sont souvent confrontés à la problématique de l'excès de poids, voire de l'obésité, même avant l'instauration de tout traitement antipsychotique (53). La tendance des patients schizophrènes à développer une obésité abdominale les exposerait à un haut risque de développer un syndrome métabolique et un diabète de type 2 (54).

Plusieurs études confirment l'hypothèse d'une prédisposition des sujets schizophrènes au syndrome métabolique et au diabète du fait de leur aptitude à développer une plus grande masse de lipide intra-abdominale que les sujets sains (54). Cependant, l'hygiène de vie semble jouer le rôle le plus important avec une alimentation déséquilibrée (excès de graisses, de sucre et d'alcool) ainsi qu'une sédentarité prononcée (53).

### 11.2 Insulinorésistance

Plusieurs études ont mis en évidence une résistance à l'insuline au niveau hépatique chez les patients atteints de schizophrénie.

Cette insulinorésistance ne peut être attribuée à des différences de masse grasseuse intra-abdominale ou à d'autres facteurs connus associés à la résistance à l'insuline et suggère donc un lien direct entre la schizophrénie et la résistance à l'insuline (55).

### 11.3 Excès de sécrétion de glucocorticoïdes

Le fait qu'un patient atteint de schizophrénie puisse développer un syndrome métabolique pourrait être lié à un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

En effet, des études ont mis en évidence une augmentation des taux plasmatiques de l'hormone adrénocorticotropique (ACTH) et du cortisol, significativement plus importants chez les sujets atteints de schizophrénie que chez les autres.

Ainsi, les patients atteints de schizophrénie ont une sensibilité excessive de leur axe HHS, au stress métabolique, par rapport aux sujets indemnes de schizophrénie. Plusieurs études ont évalué le taux de cortisol sérique chez les sujets naïfs de traitement atteints d'un premier épisode de schizophrénie. Dans chacune de ces études, le taux de cortisol sérique était significativement plus élevé chez les sujets atteints de schizophrénie que chez les sujets témoins.

Le phénotype du syndrome métabolique a beaucoup de similitudes avec celui de l'excès de glucocorticoïdes. En effet, le cortisol plasmatique n'est pas uniformément élevé chez tous les sujets obèses, mais il l'est chez les sujets avec un syndrome métabolique. De plus, certaines variantes des allèles du récepteur des glucocorticoïdes sont associées à un risque plus élevé de développement, chez les sujets qui les portent, du syndrome métabolique (54).

## 11.4 Dyslipidémies

Le syndrome métabolique est caractérisé par une très grande fréquence des anomalies lipidiques qualitatives et quantitatives. Parmi les anomalies quantitatives, on retrouve une hypertriglycémie et une baisse du HDL-cholestérol (high density lipoprotein cholesterol). Les anomalies qualitatives comprennent essentiellement la présence de VLDL (very low density lipoprotein) de grande taille, relativement riches en triglycérides, un enrichissement des LDL (low density lipoprotein) et HDL en triglycérides et une oxydation des LDL.

Toutes ces anomalies sont athérogènes.

La réduction du HDL-cholestérol est liée à l'accroissement de son catabolisme, en partie favorisé par une augmentation de l'activité de la lipase hépatique, enzyme en cause dans le catabolisme des HDL.

Lors d'un syndrome métabolique, les particules LDL présentent des anomalies qualitatives susceptibles de jouer un rôle important dans le développement de l'athérosclérose. En effet, on retrouve une prédominance de particules LDL de petite taille, enrichies en triglycérides. Ces dernières sont particulièrement athérogènes et présentent un risque accru de survenue d'accidents coronaires.

Les anomalies lipidiques observées au cours du syndrome métabolique jouent un rôle majeur dans le développement des lésions athéromateuses.

La physiopathologie de ces dyslipidémies n'est pas encore parfaitement connue. Cependant, l'insuline exerçant des fonctions essentielles dans la régulation du métabolisme lipidique, l'insulinorésistance aurait un rôle important dans l'apparition de ces dyslipidémies (56).

## 12 Syndrome métabolique induit par les antipsychotiques

Les antipsychotiques jouent un rôle non négligeable dans l'apparition de troubles métaboliques chez les patients souffrant de schizophrénie. L'apparition de ces troubles conduit souvent à une moindre observance médicamenteuse, à l'arrêt des thérapeutiques antipsychotiques, et à des rechutes de la pathologie.

Le risque de survenue de troubles métaboliques et de maladie cardiovasculaire est essentiellement majoré par la prescription d'antipsychotiques atypiques.

Les antipsychotiques atypiques peuvent être à l'origine d'un surpoids, voire d'une obésité. Cependant, tous les antipsychotiques atypiques n'ont pas le même effet sur le poids. En effet, une méta-analyse portant sur quarante-huit études a démontré que 80 % des patients traités par olanzapine présentaient une augmentation de plus de 7 % de leur poids de base après 1 an de traitement comparativement à des patients sous quétiapine ou rispéridone.

Cette même méta-analyse a également démontré que parmi les patients traités par antipsychotiques, les patients recevant de l'aripiprazole avaient les taux de prévalence de syndrome métabolique les plus bas (19,4%) comparativement aux patients recevant de la clozapine qui avaient les taux de prévalence les plus élevés (47,2 %). Les prévalences des autres antipsychotiques étaient les suivantes : amisulpride 22,8 %, antipsychotique typique 28 %, rispéridone 30,7 %, olanzapine 36,2 % et quétiapine 37,3 % (57).

L'étude européenne EUFEST (European first episode schizophrenia trial) a mis en évidence que 86 % des patients prenant de l'olanzapine et 65 % des patients prenant de la quétiapine avaient une augmentation de plus de 7 % de leur poids de base (58).

Selon certaines études, la prévalence du syndrome métabolique est plus basse chez les sujets recevant une monothérapie (prévalence de 30,4%) par rapport à ceux recevant une polythérapie (prévalence de 35,2%) (59).

Des modifications du bilan lipidique ont également été mises en évidence sous antipsychotiques de seconde génération : augmentation du cholestérol total et du LDL-cholestérol associée à une diminution du HDL-cholestérol (60).

<i>APA</i>	<i>Prise de poids</i>	<i>Risque de diabète</i>	<i>Perturbations du profil lipidique</i>
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Rispéridone	++	RD	RD
Quétiapine	++	RD	RD
Aripiprazole	±	—	—
Ziprasidone	±	—	—

Figure 8 : Antipsychotiques de seconde génération et anomalies métaboliques(61)

Légende : RD = Résultats discordants

Le tableau ci-dessus (figure 8) montre les différences en termes de prise de poids, de risque de diabète et de perturbations lipidiques en fonction des antipsychotiques. Ces auteurs mettent en évidence une prise de poids comprise entre 0,5 et 5 kg après 10 semaines de traitement comparativement à un placebo (61).

## 12.1 Mécanismes par lesquels les antipsychotiques agissent sur le poids

Les causes de l'augmentation des apports caloriques ne sont pas complètement élucidées. Elles impliquent plusieurs hormones, peptides, neurotransmetteurs et récepteurs.

### 12.1.1 Voie histaminergique

Le récepteur à l'histamine  $H_1$  est impliqué dans le contrôle de l'appétit, la dépense énergétique et la prise de poids. Plusieurs études ont mis en évidence une corrélation positive entre l'affinité des différents antipsychotiques pour le récepteur  $H_1$  et la prise de poids.

En effet, l'action antagoniste de certains antipsychotiques atypiques sur le récepteur  $H_1$  stimule l'appétit via l'activation de l'AMP-kinase hypothalamique. Une étude a mis en évidence une inactivation de l'AMP-kinase par la clozapine chez des souris dont le gène codant le récepteur  $H_1$  a été invalidé.

De plus, l'antagonisme des récepteurs histaminiques  $H_1$  entraîne une sédation chez le patient, à l'origine d'une baisse de l'activité physique. *In fine*, le blocage des récepteurs  $H_1$  entraîne d'une part une augmentation de l'apport énergétique en augmentant l'appétit et d'autre part une diminution de la dépense énergétique de par son effet sédatif, induisant un gain pondéral.

Cependant, les antipsychotiques ayant chacun un réceptogramme différent, seuls certains antipsychotiques exercent un effet antagoniste sur les récepteurs histaminiques  $H_1$  (62).

### 12.1.2 Voie sérotoninergique

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est synthétisée à partir de l'acide aminé essentiel L-tryptophane provenant exclusivement de l'alimentation. Elle exerce un effet anorexigène au niveau central et périphérique par activation des récepteurs 5-HT<sub>2c</sub>.

Après un repas, le taux circulant de tryptophane est augmenté, favorisant la sécrétion de sérotonine. Cette dernière inhibe l'action de neurones stimulateurs de la prise alimentaire au niveau de l'hypothalamus et augmente donc la sensation de satiété.

L'inhibition de la recapture de sérotonine ou la stimulation des récepteurs sérotoninergiques au niveau central provoque une diminution de la prise alimentaire et stimule la satiété. A l'inverse, l'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques au niveau central induit la prise alimentaire.



De ce fait, l'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2c</sub> par certains antipsychotiques pourrait contribuer à la prise de poids (63).

### 12.1.3 Voie dopaminergique

La dopamine peut avoir deux effets opposés selon sa localisation : Au niveau de l'hypothalamus, la dopamine exerce un effet anorexigène via la stimulation des récepteurs D1 et D2, alors qu'elle stimule l'appétit par la voie mésocorticolimbique. En effet, la dopamine semble nécessaire à l'expression de la composante motivationnelle de la faim et au désir de manger.

Plusieurs expériences ont permis de mettre en évidence le rôle de la dopamine dans la prise de poids. L'une d'entre elles consistait à injecter de la bromocriptine (agoniste sélectif des récepteurs D2) à des rats traités par sulpiride (antagoniste spécifique des récepteurs D2). Il a été observé que l'injection de bromocriptine prévenait totalement la prise de poids induite par le sulpiride.

De ce fait, au niveau de la voie dopaminergique, l'hyperphagie est médiée d'une part par le blocage des récepteurs D2 dans l'hypothalamus et d'autre part par l'hyperprolactinémie induite par l'antagonisme des récepteurs D2 au niveau de la voie tubéro-infundibulaire (64).

## 12.2 Mécanismes des effets diabétoènes des antipsychotiques indépendamment de la prise de poids

Le développement du diabète sous antipsychotiques est généralement secondaire à la prise de poids, source d'une résistance à l'insuline. En effet, la cellule  $\beta$  n'est plus capable d'adapter sa sécrétion d'insuline à un niveau plus élevé de résistance à l'insuline induit par l'obésité, ce qui peut conduire à un diabète.

Cependant, selon certaines études, jusqu'à 25 % des cas de diabète sous antipsychotiques ne sont pas dus à une prise de poids. De nombreuses études ont démontré que les antipsychotiques provoquent une résistance à l'insuline et/ou une altération de la sécrétion d'insuline de façon indépendante de la prise de poids. En effet, certains cas de diabète sous antipsychotiques atypiques surviennent de façon plus précoce après l'initiation du traitement, sans relation évidente avec la prise de poids (65).

Cependant, il n'est pas encore établi si les cas observés de diabète sous antipsychotiques sont dus à une apparition de novo ou à une aggravation d'un diabète préexistant, passé cliniquement inaperçu auparavant, donc à des facteurs de risque en partie indépendants des antipsychotiques.

Parmi les antipsychotiques, le risque de développer une hyperglycémie avec ou sans complications, est plus élevé avec la clozapine et l'olanzapine, modérée avec la quétiapine, faible avec la rispéridone, l'aripiprazole, l'amisulpride et la ziprasidone (sous ATU en France) (66).



## 12.3 Dyslipidémies induites par les antipsychotiques

Les antipsychotiques peuvent induire une réduction du HDL-cholestérol et une élévation du LDL-cholestérol, du cholestérol total et des triglycérides plasmatiques.

Les hyperlipidémies favorisées par les antipsychotiques sont des facteurs de risque notables, au même titre que le diabète et la prise de poids.

Parmi les antipsychotiques atypiques, seules les dibenzodiazépines ont des effets délétères sur la lipidémie. La clozapine entraîne des hypertriglycéridémies, mais pas d'hypercholestérolémie. L'olanzapine provoque des hypertriglycéridémies et des hypercholestérolémies. Les phénothiazines quant à elles entraînent des hypertriglycéridémies et des hypercholestérolémies. Les butyrophénones sont bien tolérées de ce point de vue.

De ce fait, une dyslipidémie conduit à ne pas utiliser la clozapine, l'olanzapine et éventuellement la quétiapine, sauf en cas de nécessité clinique majeure.

Devant l'apparition d'un trouble lipidique, l'antipsychotique doit être changé ou sa posologie diminuée si une substitution n'est pas possible. Si cela n'est pas possible, il faut recourir aux traitements hypolipémiants (64).

## 13 Rôle de la maladie

La schizophrénie peut affecter l'équilibre hormonal impliqué dans la régulation de l'appétit et par conséquent le modifier. Ce déséquilibre peut être amplifié par la prise d'antipsychotiques notamment dans le cadre d'une schizophrénie chronique. Actuellement, la schizophrénie concerne 20 % des hospitalisations psychiatriques complètes et 1 % des dépenses en santé en France. Ces hospitalisations sont majorées par la présence de comorbidités parmi lesquelles les troubles du comportement alimentaire (TCA) (67).

Certaines études expliquent le changement des conduites alimentaires par la présence de perturbations intrinsèques (motivations à manger) ou bien par une forte réactivité aux stimuli externes (aliments) (68).

Parallèlement, les conduites addictives tels que les troubles du comportement alimentaire (TCA), peuvent être considérées comme une tentative de lutte contre des symptômes dépressifs insupportables. La poursuite de ces conduites entraîne, d'une part, une efficacité transitoire et instantanée sur les symptômes négatifs et, d'autre part, un auto-renforcement de ces derniers. L'hyperphagie, boulimique et nocturne, est d'ailleurs perçue comme une stratégie de coping (stratégie d'adaptation) inadaptée tout comme le déni et l'usage de substances (67).

## 13.1 Troubles du comportement alimentaire

Les troubles du comportement alimentaire chez le patient schizophrène sont à l'origine de troubles tels que l'obésité, les maladies cardiovasculaires, le diabète et la dyslipidémie (cholestérol) ainsi que le syndrome métabolique.

Certaines études montrent la présence majeure d'hyperphagie nocturne et d'hyperphagie boulimique, puis plus faiblement d'anorexie (avec et sans purge) et de boulimie (67).

### 13.1.1 Hyperphagie nocturne

L'hyperphagie nocturne ou *Night Eating Syndrome*, a été décrite pour la première fois en 1955 par Stunkard. Elle se caractérise par une prise alimentaire retardée dans la journée et dont les principales calories sont ingérées au cours de la soirée et/ou lors de réveils nocturnes. D'un point de vue clinique, on retrouve une anorexie matinale (absence de petit-déjeuner), une hyperphagie généralement après le dîner et/ou une consommation d'aliments la nuit.

Il s'agit du trouble le plus fréquemment associé à la schizophrénie (12,3 %) parmi l'ensemble des TCA existants (0,3 % à 4 % d'anorexie mentale, 1 % de boulimie).

De manière globale, les patients souffrant de schizophrénie hyperphages nocturnes rapportent un sentiment de perte de contrôle et de *craving* (envie irrépressible de manger) après le dîner et avant de se coucher (40 %) mais également lorsqu'ils se réveillent la nuit (25 %). La majorité des calories sont alors consommées soit après le dîner (23 %) soit durant la soirée (13 %) ce qui perturbe le comportement alimentaire en termes de calories, de fréquence et de durée (67).

### 13.1.2 Hyperphagie boulimique

L'hyperphagie boulimique, ou autrement appelé le *Binge Eating Disorder*, se caractérise par la consommation inhabituelle d'aliments qui s'effectue tout au long de la journée et généralement en l'absence d'autrui ou secrètement. Les épisodes d'alimentation s'accompagnent généralement d'une sensation de perte de contrôle et de *craving*.

L'hyperphagie boulimique, corrélée à l'obésité, s'avère être commune aux troubles psychiatriques tels que les troubles de l'humeur, les troubles anxieux et la schizophrénie. En effet, des études ont répertorié la présence d'une hyperphagie boulimique allant de 11,5 à 16 % chez les personnes souffrant de schizophrénie et de troubles bipolaires (67).

## 13.2 Hygiène de vie

Le mode de vie des patients souffrant de schizophrénie contribue au haut risque de développer un syndrome métabolique.

En effet, les patients atteints de schizophrénie sont plus sédentaires que les sujets sains. 70 à 75 % des patients ont un niveau d'activité physique inférieur aux 150 minutes par semaine recommandées par l'OMS, présentant ainsi un moins bon état de santé et des performances physiques et cardiorespiratoires altérées (69).

Les symptômes négatifs, dépressifs ainsi que les troubles cognitifs les empêchent d'avoir une vie active, à cause de leur manque de pragmatisme, d'envie, de plaisir et de motivation.

De plus, la fréquence des facteurs de risques liés au mode de vie est plus importante chez les sujets atteints de schizophrénie par comparaison à la population générale. Ces facteurs comprennent le tabagisme, l'absence d'effort physique, les habitudes alimentaires malsaines et le surpoids.

Finalement, les patients souffrant de schizophrénie et ayant au long cours de multiples symptômes cognitifs voient leur autonomie diminuée. Ils ne peuvent pas s'assumer eux-mêmes tant sur le plan socio-économique que médical (70).

### 13.2.1 Alimentation déséquilibrée

De nombreuses études ont démontré que les patients atteints de schizophrénie ont tendance à avoir une alimentation déséquilibrée, riche en graisses saturées, pauvre en fibres, en fruits et en acides gras monoinsaturés et polyinsaturés. Ces patients ont également un apport calorique élevé.

Un tel régime est susceptible d'augmenter le risque de développer un syndrome métabolique et peut aggraver les anomalies métaboliques induites par d'autres facteurs (traitement antipsychotique, faible activité physique, tabagisme et abus d'alcool et de substances).

De plus, un apport élevé en graisses saturées et une faible consommation de fibres et de fruits sont liés à des taux élevés de marqueurs inflammatoires, en particulier le facteur de nécrose tumorale (TNF)-alpha, l'interleukine (IL)-6 et la protéine C réactive (CRP), qui à leur tour peuvent favoriser le développement ou l'aggravation du syndrome métabolique chez les individus génétiquement ou métaboliquement prédisposés. Ceci est particulièrement nocif chez les patients atteints de schizophrénie, qui présentent un état de stress oxydatif élevé, des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires et plusieurs anomalies métaboliques dès le début de la maladie.

Par conséquent, le régime alimentaire représente une cible thérapeutique importante pour contrôler les anomalies métaboliques chez les patients atteints de schizophrénie. Cependant, les patients sont confrontés à de nombreuses difficultés au quotidien (71).

En effet, une étude a comparé les fonctions cognitives de 27 patients schizophrènes et 27 sujets contrôles (sans antécédents de troubles psychiatriques ni de consommation de psychotropes) en leur demandant de préparer un repas. La préparation du repas a été découpée en plusieurs étapes.

Tout d'abord les sujets devaient choisir un menu parmi 12 possibilités, en fonction du budget à respecter. Par la suite, ils devaient repérer les ingrédients manquants afin d'aller les acheter à l'épicerie, toujours dans le respect du budget annoncé. Enfin, les sujets devaient préparer le repas dans un temps imparti.

L'étude a révélé de nombreuses erreurs commises par les patients schizophrènes par rapport à la population contrôle. Tout d'abord, les patients schizophrènes n'évaluaient pas le budget avant de choisir le menu et ils ne regardaient pas non plus les ingrédients disponibles avant de réaliser leur liste de courses. De plus, les patients réalisent leurs courses de façon désorganisée, ils ont besoin de passer plusieurs fois dans le même rayon avant de trouver l'aliment recherché. La réalisation des courses peut représenter une véritable épreuve pour un patient schizophrène.

Enfin, la cuisson des repas s'est révélée être l'étape la plus difficile pour les patients schizophrènes. En effet, la préparation des plats par les patients schizophrènes était totalement désorganisée. Par exemple, les patients passaient d'une préparation à une autre sans avoir terminé la préparation précédente et avaient tendance à lancer simultanément la cuisson de plusieurs plats n'ayant pas le même temps de préparation (72).

Une seconde étude a évalué le comportement alimentaire de 50 patients schizophrènes et plus particulièrement le lieu où ils prenaient leurs principaux repas. Seulement 41% des patients mangent dans leur lieu de résidence. 23% des patients se nourrissent dans des fast-food, 21% dans des services de soins et seulement 13% mangent leurs repas au sein de leur famille (73).

En conclusion, les résultats des études ci-dessus témoignent de la difficulté voire de l'incapacité des patients atteints de schizophrénie à adopter un régime alimentaire équilibré.

Malheureusement, l'alimentation n'est pas le seul obstacle auquel sont confrontés les patients atteints de schizophrénie. En effet, la schizophrénie impacte également le suivi médical des patients.

### 13.3 L'accès aux soins

La schizophrénie est à l'origine de difficultés socio-économiques et d'un réel handicap psychique pour le patient, entraînant une diminution de l'accès aux soins. Des études ont démontré que même en cas de couverture sociale identique, la schizophrénie diminuait de moitié le recours à la médecine générale.

De plus, à nombre de consultations équivalent, les facteurs de risque cardiovasculaire classiques sont moins souvent recherchés et les patients reçoivent moins souvent une prise en charge adéquate en cas de facteur de risque identifié tel que la dyslipidémie ou l'hypertension artérielle (74).

Enfin, la schizophrénie est également associée à une surveillance insuffisante des pathologies chroniques induisant une détection tardive de leurs complications (75).

## 14 Prévention et surveillance du syndrome métabolique

Le dépistage précoce des troubles métaboliques peut réduire la morbidité et la mortalité des patients schizophrènes. En effet, le plus grand risque pour les patients présentant un syndrome métabolique est de développer une maladie cardiovasculaire. La surveillance clinique et biologique s'avère donc indispensable.

Le risque d'apparition d'anomalies métaboliques étant plus important lors de la première année de traitement, la collaboration entre le patient, le médecin traitant et le psychiatre est nécessaire et ce dès l'initiation du traitement.

En cas d'apparition de troubles métaboliques, un changement de traitement peut parfois se révéler nécessaire (76).

### 14.1 Avant la mise sous traitement

#### 14.1.1 L'évaluation clinique initiale

Avant la mise sous traitement, il est nécessaire de :

- Recueillir les antécédents médicaux personnels et familiaux : hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, décès précoce d'origine cardiovasculaire dans la famille
- D'interroger sur les traitements en cours, essentiellement ceux pouvant interférer avec les métabolismes glucidique et lipidique.
- D'interroger le patient sur son hygiène de vie : ses habitudes alimentaires, activité physique, tabagisme, consommation d'alcool, toxicomanie
- De pratiquer des bilans clinique et biologique (figure 9) : le poids et la taille afin de calculer l'IMC et le tour de taille, la glycémie à jeun, les lipides sanguins à jeun (cholestérol total, triglycérides, LDL- [calculé] et HDL-cholestérol), mesure de la pression artérielle, la fréquence cardiaque ainsi que la réalisation d'un électrocardiogramme (77).

En présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, le choix de l'antipsychotique doit tenir compte de sa sécurité sur le plan métabolique (78).

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

*T0 : avant le traitement / M1 : 1 mois après le début du traitement / M3 : 3 mois après le début du traitement*

*Figure 9 : Résumé des recommandations de surveillance pendant le traitement(77)*

## 14.2 Surveillance pendant le traitement

La stratégie de la surveillance dépend des facteurs de risque identifiés avant l'instauration du traitement, des signes cliniques apparaissant pendant le traitement et de l'antipsychotique instauré (77).

### 14.2.1 Poids

Après l'instauration du traitement, il est recommandé de contrôler le poids au bout d'un mois de traitement, puis au bout de 3 mois, et enfin trimestriellement.

Cependant, la surveillance peut être plus fréquente si la prise de poids est rapide et importante. Une prise de poids supérieure à 7%, surtout si elle est rapide, doit alerter le prescripteur. Le prescripteur devra vérifier l'absence d'un diabète (77).

### 14.2.2 Glycémie

La glycémie à jeun doit être dosée après 3 mois et 12 mois de traitement, puis annuellement. Cependant, le prescripteur doit rester vigilant et devra interroger, dans l'intervalle, le patient sur la survenue éventuelle de symptômes évocateurs d'un diabète. Des dosages plus fréquents peuvent être nécessaires en fonction des données cliniques, des antécédents familiaux ou de la glycémie initiale (77).

### 14.2.3 Bilan lipidique

Le bilan lipidique doit être réalisé 3 mois après l'instauration du traitement, puis après 5 ans en cas de bilan normal, ou plus fréquemment selon les données cliniques (prise de poids, diabète) (77).

#### 14.2.4 Pression artérielle

Il est recommandé de contrôler la pression artérielle après 3 mois de traitement puis une fois par an. Cependant, la fréquence peut être plus importante si cliniquement indiquée (77).

### 14.3 Prise en charge

#### 14.3.1 Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires

La prise en charge du syndrome métabolique commence tout d'abord par le traitement de tous les facteurs de risque cardiovasculaire que le patient peut présenter (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, obésité et tabagisme). Dans ce cas, le médecin pourra orienter le patient vers des consultations spécialisées (endocrinologue, cardiologue, diététicien, tabacologue ..).

Etant donné le rôle de l'obésité, les interventions non pharmacologiques visant la perte de poids pourraient prévenir la survenue d'un syndrome métabolique. En effet, une activité physique modérée associée à une alimentation riche en fibres et pauvre en graisses saturées s'avèrent efficaces. Malheureusement, à l'heure actuelle, elles sont plus difficiles à mettre en place en raison d'une faible motivation des patients, voire même des professionnels de santé (79).

De plus, le sevrage tabagique constitue l'intervention la plus importante pour réduire la mortalité prématurée, notamment cardiovasculaire, des personnes atteintes de schizophrénie et doit donc être recommandé. Une étude a démontré que les méthodes jusque-là efficaces dans la population générale (conseil minimal, entretien motivationnel, accompagnement comportemental, substitution nicotinique) le sont également chez les personnes atteintes de schizophrénie, même si les taux de succès sont plus faibles (80).

Cependant, si les modifications apportées au niveau de l'hygiène de vie ne suffisent pas à réduire le risque, certains traitements médicamenteux seront prescrits : antidiabétiques oraux ou insuline pour aider à réduire la glycémie, antihypertenseurs et hypocholestérolémiants. En effet, ces traitements sont aussi efficaces sur les paramètres biologiques chez les personnes atteintes de schizophrénie que dans la population générale, suggérant des bénéfices identiques sur la prévention cardiovasculaire à long terme (76).

## 14.4 Valeurs cibles thérapeutiques

Les cibles thérapeutiques recommandées sont :

- Un IMC inférieur ou égal à  $25 \text{ kg/m}^2$
- Un tour de taille inférieur à 102 cm pour les hommes et à 88 cm pour les femmes
- Une pression artérielle inférieure ou égale à 140/90 mmHg
- Des triglycérides inférieurs à 190 mg/dl
- Des LDL inférieures à 115 mg/dl.

Cependant, en cas de diabète, il est recommandé d'atteindre :

- Une pression artérielle inférieure ou égale à 130/80 mmHg
- Des triglycérides inférieurs à 175 mg/dl
- Des LDL inférieures à 100 mg/dl
- Une hémoglobine glyquée inférieure à 7 %. Sa mesure se fait tous les 3 mois.

De plus, il faut surveiller la micro-albuminurie, la créatininémie, et consulter régulièrement un ophtalmologue pour la surveillance oculaire, ainsi qu'un podologue (49).

Au vu des conséquences du syndrome métabolique au sein de la population schizophrénique, il est important d'accompagner et de mettre en place de nombreuses stratégies afin d'éviter la survenue du syndrome métabolique ou de prévenir ses complications cardiovasculaires.



## TROISIEME PARTIE : Accompagnement du patient schizophrène à l'officine : prévention et contrôle du syndrome métabolique sur le plan hygiéno-diététique

### 15 L'éducation pour la santé : une obligation déontologique pour le pharmacien

L'article R. 4235-2 du Code de la santé publique précise que le pharmacien doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale.

L'article L. 5125-1-1 A du Code de la santé publique définit les missions des pharmaciens d'officine. Il mentionne notamment que ces derniers contribuent aux soins de premier recours (parmi lesquels l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage) et peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients.

En effet, les pharmaciens disposent de nombreux atouts leur permettant d'intervenir dans l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient :

- La proximité géographique (plus de 22 000 pharmacies sur l'ensemble du territoire)
- L'accessibilité et une disponibilité sur de longues plages horaires
- La relation de confiance instaurée avec leurs patients
- Une formation scientifique et professionnelle
- La connaissance globale du patient notamment sa pathologie, son historique médicamenteux, son contexte familial et socioprofessionnel ..(81).

### 16 Les outils de l'entretien motivationnel

L'entretien motivationnel (EM) est une approche qui permet au professionnel de santé d'aider ses patients au changement dans un climat empathique et avec confiance dans les capacités des patients au changement. En effet, l'EM utilise une approche centrée sur le patient afin d'encourager la décision de changer dans laquelle les moteurs sont l'empathie, le soutien à l'efficacité personnelle et la diminution de la résistance au changement.(82)

Les quatre outils de l'entretien motivationnel se déclinent sous l'acronyme OUVÉR :

- OU : questions ouvertes
- V : valoriser
- E : écoute réflexive
- R : résumer

L'ensemble de ces outils permettra de créer une relation de collaboration avec le patient, d'instaurer un climat empathique et surtout d'encourager le changement.

## 16.1 Questions ouvertes

Les questions ouvertes sont toutes les questions qui demandent une réponse élaborée, faite de plusieurs mots, voire de plusieurs phrases. Elles s'opposent aux questions fermées qui provoquent des réponses courtes.

Poser des questions ouvertes invite le patient à réfléchir et élaborer son problème. Dans l'entretien motivationnel, elles permettent de renforcer la collaboration entre le patient et le professionnel de santé et de cerner les motivations du patient (83).

## 16.2 Valoriser/soutenir

La valorisation permet de mettre en évidence les efforts, les compétences, les bonnes intentions et la force du patient. L'ensemble de ces encouragements prouvent au patient qu'il est compétent et capable de réussir le changement qu'il souhaite et ce même quand la situation n'est pas favorable, le patient garde espoir.

Le rôle de tout professionnel de santé est donc de soutenir et valoriser le patient. Réprimander et culpabiliser le patient ne l'aide pas à changer (83).

## 16.3 L'écoute réflexive

Le professionnel de santé émet une hypothèse sur ce que veut dire le patient par le biais des reflets, en choisissant les parties permettant d'encourager le changement, d'explorer l'ambivalence du patient et de refléter ses sentiments.

L'écoute réflexive permet de donner au patient le sentiment qu'il est compris et au soignant la possibilité de respecter le rythme d'élaboration et de changement du patient (84). Le patient continue à parler, à réfléchir et explorer ses ressources.

## 16.4 Résumer

Résumer permet de faire une pause dans l'entretien, c'est une façon de faire le point et résumer tout ce qui a été dit afin de l'intégrer. Les résumés favorisent la compréhension et montrent au patient qu'il a été écouté attentivement, et que le soignant se souvient et donne de la valeur à ce qu'il a dit pendant l'entretien (83).

Pendant le résumé, le soignant peut reprendre des éléments jugés pertinents, il peut clore une partie de l'entretien ou encore il peut inscrire un sens, une logique aux propos du patient (84).

## 16.5 Informer et conseiller

L'entretien motivationnel n'est pas un obstacle aux informations et aux conseils que le soignant peut fournir au patient. Dans l'entretien motivationnel, il y a des moments où il est adapté de fournir de l'information ou des conseils. Cela peut être par exemple, suite à la demande du patient.

Cependant, informer ne consiste pas simplement à donner une information scientifique mais plutôt d'en discuter avec le patient et de lui demander son point de vue et ses besoins. Le patient est libre de tenir compte ou non de l'information, et de mettre en œuvre ou non un conseil donné par le soignant (83).

## 17 Recueil des informations nutritionnelles

Le recueil des habitudes alimentaires peut se faire par le biais d'une enquête alimentaire brève constituée de dix questions simples. Ce questionnaire a été construit avec l'aide de madame Château Elodie, diététicienne nutritionniste libérale exerçant à Joué les tours. Lors d'échanges par e-mail, j'ai proposé un premier questionnaire que madame Château m'a par la suite corrigé.

L'objectif de ces questions est de repérer une alimentation déséquilibrée ainsi que des erreurs alimentaires chez le patient.

- Combien de repas prenez-vous par jour ? (Repas et goûters)
- Prenez-vous le temps de cuisiner ? ou est-ce des plats préparés industriels ou fast-food ?
- Mangez-vous à chaque repas
  - o Des fruits : oui ☐ non ☐
  - o Des légumes : oui ☐ non ☐
  - o Du pain ou des féculents (riz, pâtes, pommes de terre ..) : oui ☐ non ☐
  - o De la viande ou du poisson ou des œufs : oui ☐ non ☐
  - o Des laitages (yaourt, fromage blanc, fromage ..) : oui ☐ non ☐
  - o Des légumineuses : oui ☐ non ☐
- Quelles boissons buvez-vous pendant les repas ?
  - o Eau plate ☐
  - o Eau gazeuse ☐
  - o Sodas ☐
  - o Sirop ☐
  - o Café/thé ☐
- Consommez-vous de l'alcool ? si oui :
  - o Plusieurs fois par jour ☐
  - o 1 fois par semaine ☐
  - o 2 fois par semaine ☐
  - o Plus ☐
- Consommez-vous des boissons sucrées, sodas ? si oui :
  - o Plusieurs fois par jour ☐
  - o 1 fois par semaine ☐
  - o 2 fois par semaine ☐
  - o Plus ☐
- Consommez-vous de la charcuterie ? du fromage ?
- Quelles matières grasses utilisez-vous pour cuisiner (cuisson et vinaigrette) ?
- Consommez-vous des gâteaux, des pâtisseries, des glaces, des bonbons, des confiseries, du chocolat, des céréales (au petit déjeuner), des viennoiseries ? si oui :
  - o Plusieurs fois par jour ☐
  - o 1 fois par semaine ☐
  - o 2 fois par semaine ☐
  - o Plus ☐
- Avez-vous l'habitude de grignoter en dehors des repas ? A quels moments ?
- Pratiquez-vous un sport ou une autre activité de loisirs ? si oui :
  - o 1 fois par jour ☐
  - o 1 fois par semaine ☐
  - o 2 fois par semaine ☐
  - o Plus ☐
- Mangez-vous vite ? Etes-vous rassasié à la fin des repas ?

A partir des réponses au questionnaire, le pharmacien pourra donner les conseils hygiéno-diététiques adaptés aux habitudes et mode de vie du patient.

## 18 Donner les bons conseils hygiéno-diététiques

### 18.1 L'alimentation

Afin de mieux prévenir et contrôler le syndrome métabolique, il est important d'encourager le patient à avoir une hygiène de vie saine associant une activité physique régulière à une alimentation équilibrée apportant des fruits et des légumes, du poisson, des féculents, des produits céréaliers et laitiers. Sans imposer de régimes restrictifs aux patients, il est essentiel de leur apprendre à retrouver de bonnes habitudes et comportements alimentaires en privilégiant les aliments naturellement peu gras et peu sucrés, et en évitant les aliments transformés.

Ces quelques recommandations nutritionnelles peuvent permettre d'engager un dialogue et une démarche d'accompagnement nutritionnel avec les patients présentant un syndrome métabolique (85).

#### 18.1.1 Les glucides

On retrouve deux principaux types de glucides :

- Les glucides simples ou « sucres simples » comprennent les monosaccharides (glucose, fructose, galactose) et les disaccharides (saccharose, lactose, maltose).
- Les glucides complexes ou « sucres complexes » comprennent les polysaccharides (amidon) et les polysaccharides non assimilés par l'organisme (les fibres : celluloses, pectines, gommes).

Types de glucides	Sources	Nature	Classification
Fructose Galactose Glucose	Légumes Fruits Miel Produits sucrés	Monosaccharides (oses)	Glucides simples ou « sucres simples »
Lactose Maltose Saccharose	Betterave sucrière Canne à sucre Lait de vache Produits sucrés	Disaccharides (diosides)	
Amidon	Céréales Légumes secs Pain Pommes de terre	Polysaccharides (polyosides)	Glucides complexes ou « sucres complexes »
Fibres : celluloses, pectines, gommés	Fruits et légumes Céréales complètes Légumes secs	Polysaccharides non assimilés par l'organisme	
Isomalt Maltitol Sorbitol Xylitol	Fruits et légumes	Polyols	Sucres-alcools

Figure 10 : Classification des glucides(86)

On retrouve au sein du tableau ci-dessus (figure 10) la classification plus détaillée des glucides.

### 18.1.2 Expliquer la notion d'index glycémique

Tous les glucides n'ont pas le même effet sur la glycémie.

Les glucides sont dégradés en glucose par les enzymes digestives avant d'être absorbés au niveau de l'intestin grêle et de se retrouver dans le sang en entraînant un pic glycémique suivi d'une sécrétion d'insuline par le pancréas. L'insuline permet de ce fait, l'utilisation du glucose par les cellules de l'organisme et un retour à la normale de la glycémie.

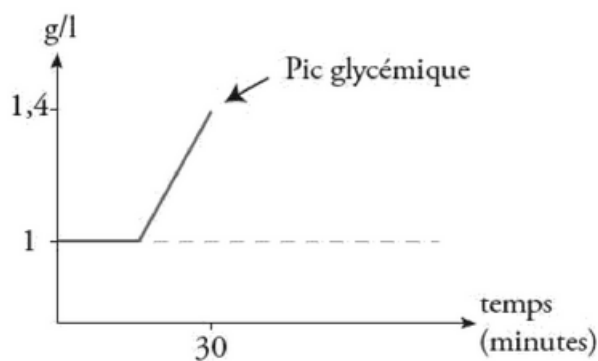


Figure 11 : Pic de glycémie après un repas

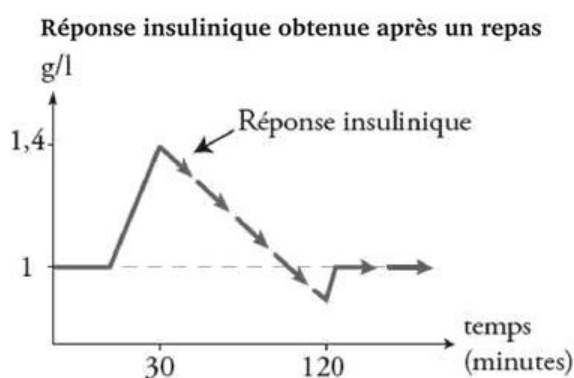


Figure 12 : Réponse insulínique après un repas

Les schémas ci-dessus (figure 11 et 12) représentent le pic glycémique survenant après un repas ainsi que la réponse insulínique par le pancréas.

L'index glycémique (IG) permet de classer les glucides en fonction de leur capacité à élever la glycémie.

En France, l'aliment de référence est le glucose pur dont l'index glycémique est fixé à 100. Suite à des mesures, on attribue un index glycémique à chaque aliment, comparativement au glucose (figure 13). Les index glycémiques sont compris entre 0 et 100, en fonction de l'élévation de la glycémie après leur absorption.

Cependant, l'IG ne nous renseigne pas sur la quantité de glucides contenue dans un aliment. Deux aliments à index glycémique bas peuvent avoir un effet sur la glycémie plus ou moins important selon la quantité de glucides qu'ils contiennent.

De plus, un aliment à index glycémique bas ne signifie pas qu'il ne contient pas de glucides ou qu'il en contient très peu. Par exemple les légumineuses, riches en glucides mais aussi riches en fibres ont un index glycémique bas. Ces dernières ne sont donc pas moins caloriques mais leurs calories seront plus utiles à l'organisme car disponibles progressivement et moins stockées.

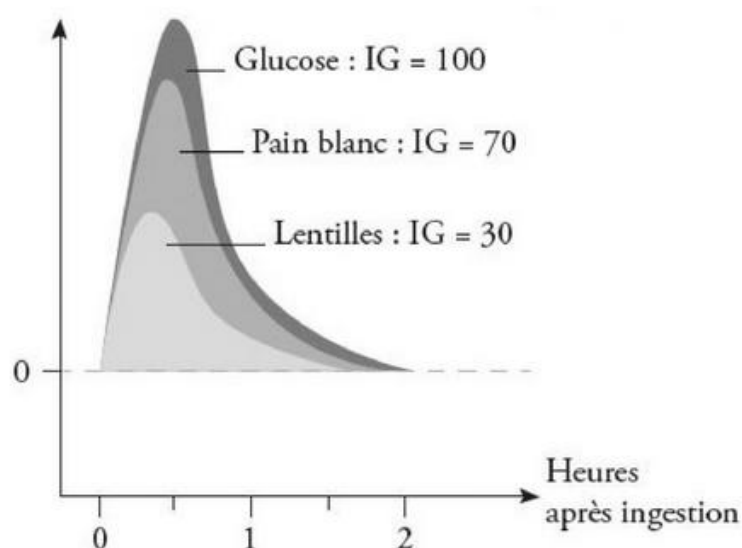


Figure 13 : Courbes d'index glycémiques de quelques aliments(86)

Afin d'orienter les choix alimentaires, une classification a été établie pour distinguer les aliments à index glycémiques faibles, moyens ou élevés (figure 14) :

- Les aliments à index glycémique faible : IG inférieur à 55
- Les aliments à index glycémique moyen : IG compris entre 55 et 70
- Les aliments à index glycémique élevé : IG supérieur à 70

Index Glycémique	Niveau	Fréquence de consommation
< 55	Faible	Quotidienne
55 à 70	Moyen	Occasionnelle
> 70	Élevé	Très occasionnelle

Figure 14 : Classification en fonction de l'index glycémique(86)

Après l'ingestion d'aliments à index glycémique élevé, une baisse brutale de la glycémie a lieu, entraînant une sensation de faim accompagnée de compulsions sucrées.

Au quotidien, le patient doit donc privilégier les aliments aux index glycémiques faibles. Les aliments à index glycémique moyen doivent être consommés plus occasionnellement, associés à des aliments à index glycémique faible (86).

Il est important de noter que l'index glycémique varie en fonction de la cuisson (à l'eau, vapeur, au four, ou frit), de la texture (entier ou réduit en purée par exemple) et de l'association à d'autres aliments.

En effet, la cuisson modifie la structure des aliments en facilitant leur assimilation. Une étude a évalué l'index glycémique de la courge (*Cucurbita maxima*) en fonction de trois modes de cuisson : à la vapeur, en friture et en cuisson-séchage (figure 15).



La cuisson à la vapeur de *Cucurbita maxima* entraîne un IG faible (IG = 46.8), la friture un IG moyen (IG = 61.4) alors que la cuisson-séchage quant à elle, entraîne un IG élevé (IG = 83,22).(87)

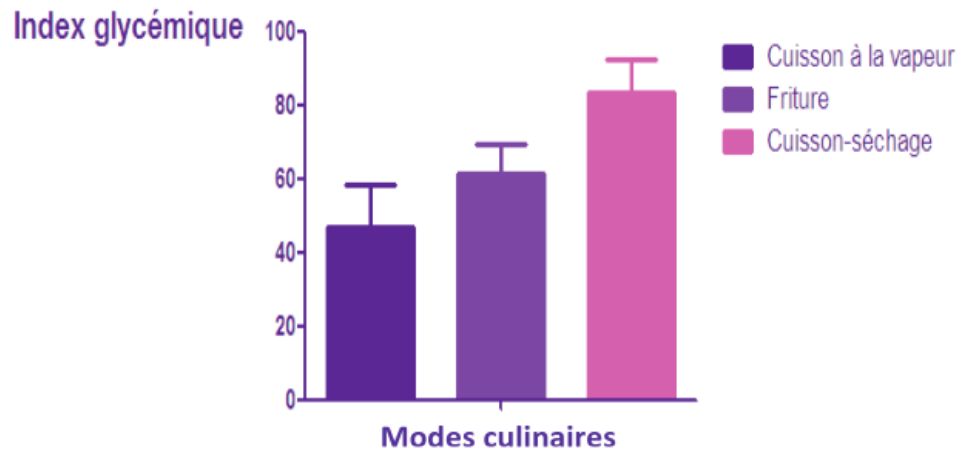


Figure 15 : Index glycémique moyen de la courge en fonction du mode de cuisson(87)

De plus, les sucres consommés seuls sont plus rapides à digérer que s'ils sont associés à d'autres types d'aliments notamment les protéines, les lipides et les fibres. En effet, les fibres retardent la vidange gastrique entraînant une absorption intestinale lente des nutriments ainsi qu'un pic glycémique moins important. De ce fait, plus la teneur en fibres, protéines et lipides sera élevée, plus faible sera l'index glycémique.

Enfin, l'absorption des glucides varie également en fonction du microbiote ainsi que de l'intégrité et l'activité fonctionnelle de l'intestin.

## 18.1.3 En pratique pour le patient : la préparation des repas

### 18.1.3.1 Liste des aliments avec leur index glycémique

Afin d'aider le patient à repérer les aliments à index glycémique bas, nous pouvons lui proposer ce tableau afin qu'il puisse le consulter au quotidien avant la préparation d'un repas ou l'élaboration de sa liste de courses.

<b>Aliments à index glycémique faible</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Abricots frais et secs</li><li>- Amandes, noix, noix de coco et noisettes</li><li>- Avocat</li><li>- Banane verte</li><li>- Boulgour complet</li><li>- Carottes crues</li><li>- Chocolat noir à 85%</li><li>- Choux et brocoli</li><li>- Concombre, courgette</li><li>- Compote de fruits sans sucres ajoutés</li><li>- Coulis de tomates</li><li>- Crustacés</li><li>- Fromages, fromage blanc, faisselle</li><li>- Fruits frais : pomme, poire, orange, kiwi, litchi, pastèque, banane mûre</li><li>- Fruits rouges : framboises, fraises, mûres, groseilles, cassis, myrtille</li><li>- Haricots verts</li><li>- Lait de vache</li><li>- Lait de soja</li><li>- Légumes frais : artichaut, poireau, chou, courgette sauf potiron, carotte cuite, betterave cuite, panais</li><li>- Légumes secs : lentilles, flageolets, pois chiches, haricots rouges, blancs, noirs</li><li>- Miel d'acacia</li><li>- Moutarde</li><li>- Œufs</li></ul>
<b>Aliments à index glycémique moyen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Banane bien mûre</li><li>- Betterave cuite</li><li>- Biscuits sablés</li><li>- Châtaignes</li><li>- Dattes</li><li>- Farine de blé complète (type 110)</li><li>- Fève cuite</li><li>- Flocons d'avoine cuits</li><li>- Galettes de riz</li><li>- Ketchup</li><li>- Maïs en grains</li><li>- Melon</li><li>- Miel (sauf acacia)</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biscuits sablés</li> <li>- Fève cuite</li> <li>- Nèfles</li> <li>- Nouilles de riz</li> <li>- Pain complet</li> <li>- Pâtes à lasagnes</li> <li>- Pâtes bien cuites</li> <li>- Raisins secs</li> <li>- Raviolis</li> <li>- Riz blanc</li> <li>- Semoule de couscous</li> <li>- Sirop d'érable</li> <li>- Sorbets</li> </ul>
<b>Aliments à index glycémique élevé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bagel</li> <li>- Baguette blanche</li> <li>- Banane plantain cuite</li> <li>- Barres chocolatées</li> <li>- Bière</li> <li>- Biscuits classiques</li> <li>- Brioche</li> <li>- Céréales du petit déjeuner sucrées</li> <li>- Citrouille</li> <li>- Farine de blé blanche (T55)</li> <li>- Fécule de pomme de terre</li> <li>- Frites</li> <li>- Glucose/sirop de glucose</li> <li>- Gnocchis</li> <li>- Navet cuit</li> <li>- Pain pour hamburger</li> <li>- Panais</li> <li>- Pastèque</li> <li>- Polenta</li> <li>- Pommes de terre cuites à l'eau, à la vapeur et au four</li> <li>- Pop-corn salé/sucré</li> <li>- Potiron</li> <li>- Riz à cuisson rapide</li> <li>- Riz au lait</li> <li>- Sucre de table</li> </ul>

Tableau 1: Classification des aliments selon leur index glycémique.

### 18.1.3.2 Exemple de menus(88)

<b>JOUR 1</b>	
<b>Petit déjeuner</b>	Flocons d’avoine à la banane et fromage blanc
<b>Déjeuner</b>	<u>Entrée</u> : Carottes râpées <u>Plat</u> : Quiche aux poireaux accompagnée de salade <u>Dessert</u> : 1 fruit de saison et 1 yaourt
<b>Diner</b>	<u>Entrée</u> : Salade verte avec vinaigrette <u>Plat</u> : Tagliatelles complètes aux légumes et au chèvre <u>Dessert</u> : Figs
<b>JOUR 2</b>	
<b>Petit déjeuner</b>	Muesli maison avec du fromage blanc et des fruits rouges
<b>Déjeuner</b>	<u>Entrée</u> : Billes d’avocat et petites crevettes roses <u>Plat</u> : Gratin d’aubergines <u>Dessert</u> : Raisins
<b>Diner</b>	<u>Entrée</u> : Gaspacho sans pain <u>Plat</u> : Riz complet à la dinde et petits pois <u>Dessert</u> : Compote de pomme sans sucres ajoutés avec un petit suisse
<b>JOUR 3</b>	
<b>Petit déjeuner</b>	Porridge au lait d’amande
<b>Déjeuner</b>	<u>Entrée</u> : Salade de maquereau <u>Plat</u> : Galette de légumes accompagnée de mâche <u>Dessert</u> : 2 fruits de saison
<b>Diner</b>	<u>Entrée</u> : Salade de roquette et betterave <u>Plat</u> : Brochette de poulet et purée de pois cassés <u>Dessert</u> : Fromage blanc nature accompagné d’un fruit
<b>JOUR 4</b>	
<b>Petit déjeuner</b>	Yaourt nature avec flocons d’avoine et une demie banane
<b>Déjeuner</b>	<u>Entrée</u> : Laitue avec tomate et concombre <u>Plat</u> : Curry de poulet et lentilles <u>Dessert</u> : 1 fruit de saison avec un petit suisse
<b>Diner</b>	<u>Entrée</u> : Salade de mâche <u>Plat</u> : Brocolis et pommes de terre cuits à la vapeur <u>Dessert</u> : Tisane de verveine
<b>JOUR 5</b>	
<b>Petit déjeuner</b>	Fromage blanc avec 10 grammes d’amande et fruits rouges
<b>Déjeuner</b>	<u>Entrée</u> : Carottes râpées <u>Plat</u> : Lotte au curry et riz complet <u>Dessert</u> : Compote de poire
<b>Diner</b>	<u>Entrée</u> : Salade d’endives aux noix <u>Plat</u> : Coquillettes aux courgettes et au curry <u>Dessert</u> : 2 fruits de saison

<b>JOUR 6</b>	
<b>Petit déjeuner</b>	Fromage blanc avec flocons d'avoine et une demie banane
<b>Déjeuner</b>	<u>Entrée</u> : Radis accompagné de fromage blanc à la ciboulette <u>Plat</u> : Julienne de légumes au riz complet <u>Dessert</u> : 1 fruit de saison et un petit suisse
<b>Dîner</b>	<u>Entrée</u> : Salade de lentilles avec crudités <u>Plat</u> : Courgettes farcies à la semoule et au bœuf <u>Dessert</u> : Compote de rhubarbe sans sucres ajoutés
<b>JOUR 7</b>	
<b>Petit déjeuner</b>	Fromage blanc avec 10 grammes d'amande et fruits rouges
<b>Déjeuner</b>	<u>Entrée</u> : Carottes râpées <u>Plat</u> : Escalope de veau aux aubergines <u>Dessert</u> : Figs
<b>Dîner</b>	<u>Entrée</u> : Salade verte avec vinaigrette <u>Plat</u> : Pâtes complètes aux champignons et olives <u>Dessert</u> : 1 fruit de saison et un petit suisse

### 18.1.3.3 Exemples de recettes de plats complets

<b>Maquereaux aux poivrons (89)</b>	
15 min de préparation / 20 min de cuisson / Nutri-score A	
<b>Ingrédients pour 2 personnes :</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 350 g de pois chiches en conserve</li> <li>- Un demi citron</li> <li>- Un demi bouquet de persil</li> <li>- 200 g de maquereaux</li> <li>- 50 g de tomates pelées en conserve</li> <li>- 135 g de riz</li> <li>- 50 g de poivrons</li> </ul>	
<b>Préparation :</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Préchauffer le four à 180 °C (th. 6)</li> <li>✓ Après avoir lavé les poissons, retirer l'arête centrale</li> <li>✓ Disposer les filets ainsi obtenus dans un plat à four</li> <li>✓ Recouvrir avec les tomates coupées en cubes et les petits carrés de poivron</li> <li>✓ Disposer le citron coupé en rondelles sur les filets et verser un demi-verre d'eau au fond du plat. Egoutter les pois chiches et les ajouter.</li> <li>✓ Mettre au four pour 20 min</li> <li>✓ Dans une grande casserole, mettre à bouillir un grand volume d'eau, avec un peu de gros sel. Ajouter le riz. Cuire à couvert pendant 10 à 15 minutes. Egoutter.</li> <li>✓ À la sortie du four, saupoudrer le plat de persil et servir avec le riz.</li> </ul>	

### **Blé au poivron et à la sauce tomate (89)**

10 min de préparation / 15 min de cuisson / Nutri-score A

#### **Ingrédients pour 2 personnes :**

- 1 cuillère à café de persil
- 130 g de blé
- ½ oignon
- 60 g de sauce tomate
- 1 cuillère à soupe d'huile d'olive
- 1 poivron

#### **Préparation :**

- ✓ Faire cuire le blé dans de l'eau bouillante. Égoutter et réserver.
- ✓ Pendant ce temps, faire revenir l'oignon haché dans l'huile d'olive.
- ✓ Puis verser la sauce tomate, saler et poivrer. Laisser mijoter 15 min à feu doux.
- ✓ Laver les poivrons et retirer les pépins. Les découper en petits cubes.
- ✓ Mélanger le blé, les cubes de poivron, la sauce tomate.
- ✓ Saupoudrer de persil haché.

### **Lotte au curry et riz complet (89)**

10 min de préparation / 15 min de cuisson / Nutri-score A

#### **Ingrédients pour 2 personnes :**

- 200 g de lotte
- ½ gousse d'ail
- 1 oignon
- 1 cuillère à café de curry
- 50 g de tomates pelées en conserve
- 1 pincée de poivre
- 15 g de beurre
- 1 pincée de sel
- 100 g de riz complet

#### **Préparation :**

- ✓ Faire revenir, avec une noix de beurre, à feu très doux les tomates, l'ail et l'oignon pendant 15 min environ.
- ✓ Saler et poivrer.
- ✓ Ajouter les tranches de lotte. Saupoudrer de curry.
- ✓ Laisser mijoter encore pendant 15 min à couvert en remuant de temps en temps.
- ✓ Faire bouillir dans une casserole un grand volume d'eau salée (trois fois le volume de riz cru).
- ✓ Verser le riz en pluie et laisser cuire à découvert 10 min environ, selon les indications du paquet. Une fois le riz cuit, l'égoutter.
- ✓ Ajouter le beurre puis servir.

### 18.1.4 Les lipides

L'objectif pour le patient est de normaliser ses taux de cholestérol et de triglycérides sanguins, et favoriser la perte de poids afin de diminuer son risque cardiovasculaire.

En effet, le risque d'événement cardiovasculaire est fortement corrélé à une alimentation déséquilibrée, en particulier si elle est riche en acides gras saturés et en cholestérol. Des taux anormalement élevés de LDL cholestérol et de triglycérides provoquent un dépôt progressif de graisses dans les artères.

Le cholestérol a 2 origines :

- Exogène : consommation d'aliments contenant du cholestérol
- Endogène : synthèse par le foie.

Les lipides sont constitués d'acides gras. Parmi les acides gras, on distingue :

- Les acides gras saturés, retrouvés dans l'huile de palme, de coco, les viandes grasses, mais également dans le beurre et les viennoiseries. Lorsqu'ils sont consommés en grande quantité, ils entraînent une augmentation du LDL cholestérol.
- Les acides gras mono-insaturés et acides gras polyinsaturés, quant à eux, diminuent le cholestérol total et le LDL-cholestérol. Les oméga 3 et les oméga 6 sont des acides gras polyinsaturés dits « essentiels » car ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme. Leur unique source est donc l'alimentation. On retrouve les oméga 3 dans les poissons gras (maquereaux, sardines, saumon, anchois, hareng), l'huile de colza, de noix et de cameline. Quant aux oméga 6, on les trouve dans l'huile de soja, de maïs, de tournesol, de bourrache et d'onagre.
- Les acides gras trans ou graisses hydrogénées, sont le résultat de la transformation des acides gras insaturés suite à des traitements industriels, par exemple lors de la fabrication de la margarine ou des lors des fritures. Ils ont pour effet d'augmenter le LDL cholestérol et n'ont pas d'effet sur le HDL cholestérol. On trouve les graisses hydrogénées essentiellement dans les soupes en conserve, les pâtisseries et biscuits industriels, certaines pâtes à tarte et margarines, les biscuits apéritifs, les pâtes à tartiner ou encore les barres de céréales (90).

Il est essentiel d'informer le patient que toutes les huiles ne se chauffent pas étant donné le risque d'oxydation et de dégradation des huiles. Les huiles d'olive et de canola, huiles monoinsaturées, possèdent un avantage sur les huiles riches en acides gras polyinsaturés, les acides gras monoinsaturés étant potentiellement plus résistants à l'oxydation. Par conséquent, pour la cuisson, on recommandera l'utilisation de l'huile d'olive en raison de sa plus grande stabilité. Cependant, l'huile d'olive ne doit pas être chauffée à une trop haute température (au-delà de 200°C) (91).

Parmi les lipides, on distingue également les graisses végétales des graisses animales. Plusieurs études ont démontré qu'une simple augmentation de 5% de la consommation de graisses animales peut augmenter le risque de survenue de maladie cardiovasculaire de 17%. En revanche, une augmentation de 5% de la consommation de graisses monoinsaturées d'origine végétale diminue le risque de survenue de maladies cardiovasculaires de 19%.

De plus, une augmentation de 5% de la consommation de graisses polyinsaturées diminue le risque de survenue de maladies cardiovasculaires de 38% (92).

#### 18.1.4.1 En pratique pour le patient (93)

Aliments à éviter	Aliments à limiter	Aliments à privilégier
<ul style="list-style-type: none"> <li>- La charcuterie, sauf le jambon découenné-dégraissé</li> <li>- L'huile de palme</li> <li>- Les fritures</li> <li>- Les viandes grasses telles que la viande de mouton ou d'agneau, les morceaux gras du bœuf, du veau et du porc (par exemple, les morceaux de viande proches des côtes)</li> <li>- Les abats</li> <li>- Les chips, biscuits apéritifs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les œufs : maximum 2 par semaine</li> <li>- Le foie : maximum 1 fois par mois</li> <li>- Le beurre : 10 g cru par jour</li> <li>- Le fromage : 1 part de 30g par jour</li> <li>- Viennoiseries industrielles, produits panés, frites surgelées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les huiles riches en acides gras monoinsaturés (huile d'olive) ou en acides gras poly-insaturés (noix, colza ..)</li> <li>- Fruits à coque non salés (noix, noisettes, amandes, pistaches) : une petite poignée par jour</li> <li>- Le poisson : à consommer 2 fois par semaine dont au moins 1 fois du poisson gras (saumon, maquereau, sardines ..) car riches en oméga-3</li> <li>- Les viandes maigres (escalope de veau, escalope de dinde, jambon blanc, rumsteck, steak haché à 5% de matières grasses...)</li> </ul>



Tableau 2 : Rappel des principaux aliments à éviter, à limiter et ceux à privilégier



#### 18.1.4.2 Quelques astuces pour cuisiner avec moins de matières grasses

Afin de limiter la consommation de matières grasses au quotidien, il est conseillé de :

- Privilégier les modes de cuisson sans matières grasses tel que la cuisson à l'étuvée, à la vapeur, en papillotes ou au grill
- Se servir d'une cuillère pour doser l'huile en cuisine sachant qu'une cuillère à café correspond à 5 mL et une cuillère à soupe correspond à 15 mL.
- Cuisiner avec des récipients à revêtement antiadhésif car ils nécessitent peu ou pas de matières grasses (94).

#### 18.1.5 Les édulcorants

Les édulcorants sont des additifs alimentaires qui procurent un goût sucré après liaison avec des récepteurs de la muqueuse linguale. Aujourd'hui, leur utilisation s'est généralisée dans l'industrie agro-alimentaire.

L'utilisation des édulcorants comme additifs dans l'alimentation est soumise à autorisation (règlement européen 1333/2008) après évaluation de leur sécurité d'emploi par l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).

La toxicité des édulcorants à moyen et long terme a été évaluée par l'expérimentation animale. Ces expérimentations ont permis de déterminer la dose sans effet négatif (DES).

Le risque lié à leur consommation est par la suite estimé à partir de la DES divisée par 100 ou 1000 selon les cas, pour déterminer la dose journalière admissible (DJA) pour chaque produit.(95) La DJA est la dose maximale d'une substance (exprimée en mg par kg de poids corporel et par jour) à laquelle on peut être exposé de façon répétée tout au long de la vie sans risque pour la santé.

Parmi les édulcorants, on distingue les édulcorants intenses et les édulcorants nutritifs. Les édulcorants intenses ont un pouvoir sucrant nettement supérieur à celui du saccharose (environ de 30 à 500 fois plus si le saccharose est pris comme référence et a un pouvoir sucrant de 1). On retrouve dans cette catégorie la saccharine, les cyclamates, l'aspartame, le sucralose et le rebaudioside (ou Stevia) (96).

Du fait de son fort pouvoir sucrant, l'aspartame est notamment utilisé dans les produits « light » tels que les boissons, desserts, confiseries à valeur énergétique réduite ou sans sucres ajoutés ainsi que comme édulcorant de table. Il a été autorisé sur la base d'une évaluation de risque par le Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine (CSAH) réalisée en 1985 établissant une dose journalière admissible (DJA) de 40 mg/kg pc/j.

L'exposition du consommateur est très inférieure à la DJA. En effet, si on prend l'exemple d'un soda « light », un consommateur de 60 kg devrait boire 4 litres de soda par jour pour atteindre la DJA (97).

La stevia quant à elle, est un édulcorant naturel extrait d'une plante d'Amérique du Sud, la *Stevia rebaudiana*. Sa DJA est de 4 mg/kg/jour. Faiblement absorbé, son métabolisme hépatique et son élimination urinaire ne donnent pas naissance à des composés caloriques (96).

Les édulcorants nutritifs ont un pouvoir sucrant limité par rapport à celui du saccharose (1,5 fois). Parmi eux, on retrouve les polyols : le sorbitol, le xylitol, le mannitol, ayant un pouvoir sucrant proche de celui du saccharose.

Le sorbitol, le xylitol et le mannitol sont produits par hydrogénation des glucides. Les polyols sont moins absorbés que le saccharose mais leur métabolisme conduit à du glucose. Les polyols sont donc caloriques (2,4 kcal/g) et font modestement augmenter la glycémie, deux inconvénients pour le patient schizophrène.

Les édulcorants ne sont donc pas neutres sur le plan métabolique. En effet, les polyols sont une source de calories et de glucose et les édulcorants intenses sont capables d'augmenter l'absorption digestive du glucose en augmentant l'expression de SGLT-1 et GLUT-2 (96). On conseillera donc au patient de limiter leur consommation. Si le patient aime avoir un goût sucré à la fin de son repas, on lui conseillera de manger un fruit ou de mélanger des morceaux de fruits à son yaourt nature par exemple (98).

### 18.1.6 Le sel

La consommation alimentaire de sel est un déterminant majeur de la pression artérielle (99).

De nombreuses études ont démontré qu'une diminution de la consommation de sel entraîne une baisse de la pression artérielle et par conséquent une diminution de la morbidité et mortalité cardiovasculaire (100). En effet, il est estimé que la diminution de la consommation de sel de 10 à 5 g par jour permettrait de réduire le taux global d'accidents vasculaires cérébraux de 23 % et les taux de maladies cardiovasculaires de 17 % (99).

On distingue le sel « visible » du sel dit « caché ». En effet, le sel visible est le sel qu'on ajoute nous-même en cuisinant ou à table or le sel dit « caché » est présent à l'état naturel dans les produits ou ajouté au moment de leur fabrication. On le retrouve notamment dans le pain, les fromages, les charcuteries, les condiments (moutarde, bouillon ..), les plats préparés, les soupes industrielles ou les biscuits.

Aujourd'hui, les aliments transformés par l'industrie alimentaire sont la principale source de sel dans notre alimentation.

La dose journalière de sel recommandée est de 5g pour un adulte, soit l'équivalent de 2,4g de sodium, composant du sel. Il est également recommandé de privilégier le sel iodé, l'iode étant indispensable à notre organisme.

A titre d'exemple, on retrouve environ 1g de sel dans une rondelle de saucisson, une poignée de biscuits apéritifs, le 1/3 d'un sandwich, un bol de soupe, 4 tranches de pain, une part de pizza (101).

### 18.1.6.1 En pratique pour le patient

Afin d'aider le patient à réduire sa consommation journalière de sel, nous pouvons lui donner les astuces suivantes :

- ✓ Limiter l'achat d'aliments riches en sel tels que les plats préparés, la charcuterie, les biscuits apéritifs, les snacks etc. En cas d'achat de plats préparés, privilégier ceux avec le meilleur Nutri-Score au sein d'un même rayon, entre deux produits de marques différentes ou qui se consomment à la même occasion.
- ✓ Ne pas trop saler l'eau de cuisson et réduire la quantité de sel utilisée. Pour relever les plats et leur donner du goût sans pour autant les saler, penser aux épices, aux condiments, aux aromates et aux herbes fraîches déshydratées ou surgelées tels que le persil, le basilic, la coriandre etc ..
- ✓ À table, goûter avant de saler et ne pas resaler les produits en conserve.
- ✓ Limiter la consommation de fromages très salés tels que les fromages à pâte fondue, les bleus et les fromages à pâtes persillées. Favoriser la consommation de fromages moins riches en sel tels que les fromages italiens comme la mozzarella par exemple.
- ✓ A l'apéritif, remplacer les cacahuètes ou les chips par des tomates-cerises (de juillet à octobre), des radis roses (d'avril à juillet) ou encore des bâtonnets de carottes avec de l'houmous (toute l'année) (101).

### 18.1.7 Les fibres

Les fibres jouent un rôle important dans la prévention des maladies cardiovasculaires.

En effet, une alimentation riche en fibres permet de contrôler la glycémie en limitant l'absorption des sucres par l'organisme et de diminuer le taux de LDL-cholestérol.

De plus, les fibres ont un effet rassasiant pendant le repas permettant de réguler l'appétit et ont le pouvoir d'augmenter la sensation de satiété entre les repas afin d'éviter au patient d'avoir à nouveau faim rapidement.

Enfin, les fibres ont l'avantage de favoriser le transit intestinal.

Cependant, il faut augmenter sa consommation de fibres de façon progressive afin de laisser le temps à l'organisme de s'adapter car les fibres peuvent être irritantes si elles sont ingérées en trop grandes quantités, et peuvent créer des ballonnements ou des douleurs intestinales.

Les fibres sont retrouvées dans de nombreux aliments tels que les féculents, les légumes secs ainsi que les fruits et légumes (102).

### 18.1.7.1 Les féculents

Parmi les féculents, on retrouve les pâtes, le pain, le riz, la semoule ainsi que les pommes de terre. Les féculents apportent à l'organisme des glucides complexes qui, contrairement aux aliments sucrés (sucre, boissons sucrées, confiseries, pâtisseries, desserts lactés...), fournissent une énergie que l'organisme est capable d'utiliser progressivement.

Il est recommandé de consommer au moins un féculent complet ou semi-complet (pain complet, riz complet, pâtes complètes, semoule complète, farine complète etc..) par jour car ils sont naturellement riches en fibres. En effet, les féculents complets contiennent beaucoup plus de fibres que les produits raffinés comme le pain blanc par exemple. Or, en France, la consommation de fibres est faible : seules 8 % des femmes adultes et 17% des hommes atteignent la recommandation d'au moins 25g de fibres/j.

Les pains aux céréales, les pâtes semi-complètes ou le riz semi-complet sont également de bonnes alternatives aux produits raffinés.

Afin de manger des féculents complets plus souvent le patient peut remplacer les pâtes habituelles par des pâtes complètes, privilégier le pain complet pour les sandwichs ou en accompagnement et penser à la farine complète dans les gâteaux, cakes salés ou sucrés, crêpes etc (103).

### 18.1.7.2 Les fruits et légumes

Les fruits et légumes sont riches en fibres, en vitamines et minéraux et leur effet favorable sur l'organisme a été démontré par de nombreuses études. Il est recommandé de consommer au moins 5 fruits et légumes par jour, soit par exemple 3 portions de légumes et 2 fruits ou 4 portions de légumes et 1 fruit.

Une portion, c'est l'équivalent de 80 à 100 grammes, cela correspond en moyenne à la taille d'un poing ou à deux cuillères à soupe pleines. Par exemple : une tomate de taille moyenne, une poignée de radis ou de haricots verts, un bol de soupe, une pomme, deux abricots, quatre ou cinq fraises, une banane...

Les fruits et légumes peuvent être consommés sous toutes les formes : frais, surgelés, en conserves, en bocaux, cuits ou crus mais aussi sous forme de compotes (maison ou de préférence sans sucres ajoutés) ou de soupes. En cas de manque de temps pour cuisiner, les fruits et légumes en bocaux, en conserves ou surgelés sont une bonne alternative : leurs qualités nutritionnelles sont très bonnes et ils permettent de cuisiner rapidement (102).

### 18.1.7.3 Les légumes secs

Il existe plus de 13 000 variétés de légumes secs dans le monde, les plus connus étant les lentilles (vertes, corail, noires), les haricots (blancs, rouges, noirs), les pois chiches, les pois cassés et les fèves. Ils sont naturellement riches en fibres et contiennent des protéines végétales.

Il est recommandé de consommer des légumes secs au moins 2 fois par semaine. Ces derniers se prêtent à de multiples préparations tels que les soupes, les purées ainsi que les salades permettant de les intégrer assez facilement dans l'alimentation quotidienne. Ils peuvent également être associés à des légumes avec de la volaille, un poisson ou une viande.

De plus, les légumes secs peuvent être des alternatives à la viande lorsqu'ils sont associés à des féculents. Parmi les associations les plus courantes, on retrouve par exemple les pois chiches et la semoule, les lentilles et le riz ou les haricots rouges et maïs (104).

### 18.1.8 Les produits laitiers

Malgré leur teneur élevée en acides gras saturés, les produits laitiers (lait, fromages, fromages frais et yaourts...) sont associés à une diminution du risque cardio-métabolique. En effet, la consommation de produits laitiers est associée à une diminution du risque de prise de poids, de diabète de type 2, de cardiopathies ischémiques et de syndrome métabolique.

D'après plusieurs études, les constituants concernés sont multiples (calcium, protéines lactières, peptides bioactifs, certains acides gras, probiotiques ..) et les mécanismes en cause font intervenir une diminution de l'insulino-résistance (105).

Par conséquent, la consommation de produits laitiers chez les patients schizophrènes doit être maintenue, en favorisant les produits laitiers fermentés (nature si possible) compte tenu de leurs effets favorables sur le risque cardio-métabolique. La crème fraîche et le beurre étant riches en graisses et pauvres en calcium, leur consommation doit être limitée.

De plus, il faut être vigilant avec les desserts lactés (crèmes desserts, flans) qui ne sont pas réellement considérés comme des produits laitiers. En effet, ces derniers contiennent très peu de lait et sont souvent très sucrés.

Chez l'adulte, il est recommandé de consommer 2 produits laitiers par jour. Par exemple, un yaourt nature et un morceau de fromage ou du fromage râpé sur des pâtes ou un gratin (106).

### 18.1.9 Les aliments ultra-transformés

Au cours des dernières décennies, l'industrie agro-alimentaire s'est considérablement développée en matière d'aliments dits « ultra-transformés » (AUT).

Les aliments ultra-transformés sont des produits qui ont subi plusieurs procédés de transformation physiques, chimiques ou biologiques par des procédés industriels impactant fortement la matrice alimentaire et/ou contenant des additifs alimentaires ou autres substances d'origine industrielle (huiles hydrogénées, maltodextrine, sirop de glucose, etc.).

Les AUT ont une moins bonne qualité nutritionnelle (plus de sel, sucre, graisses, moins de fibres, de vitamines, de minéraux), contiennent des additifs alimentaires et peuvent contenir des substances provenant des emballages ainsi que des composés néoformés au cours des procédés de transformation (107). Les modifications de ces aliments lors des différents procédés de transformation impacteraient la vitesse de consommation de ces aliments, la vitesse de transit ainsi que l'absorption des nutriments qu'ils contiennent (108).

De nombreuses études épidémiologiques ont trouvé des associations entre la consommation d'AUT et une incidence plus élevée de certaines maladies chroniques.

En effet, dans la cohorte NutriNet-santé (2009-en cours), sept études réalisées sur des sous-échantillons allant de 26 000 à plus de 100 000 participants ont mis en évidence des associations entre la consommation d'AUT et l'incidence accrue de maladies cardiovasculaires, de cancers, de diabète de type 2, de surpoids et obésité et de mortalité.

Ces résultats sont en cohérence avec un nombre croissant d'études épidémiologiques et expérimentales récentes à travers le monde qui suggèrent un rôle des AUT dans l'étiologie de différentes maladies.

Sur la base de ces travaux, les autorités de santé publique en France et dans divers autres pays recommandent aujourd'hui de limiter la consommation d'AUT (107).

### 18.1.9.1 En pratique pour le patient

<b>Aliments pas ou peu transformés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Œufs</li> <li>- Viande</li> <li>- Poisson</li> <li>- Fruits et légumes frais</li> <li>- Champignons frais</li> <li>- Riz</li> <li>- Pâtes</li> <li>- Lait</li> </ul>
<b>Aliments transformés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fromages artisanaux</li> <li>- Conserves de poisson au naturel</li> <li>- Compote de fruits</li> <li>- Pain frais</li> <li>- Légumes en conserve ou surgelés naturels ou préparés sans ajout d'additifs</li> <li>- Yaourt nature</li> <li>- Viande ou charcuterie conservée uniquement par salaison</li> </ul>
<b>Aliments ultra-transformés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sodas classiques et light, boissons énergisantes</li> <li>- Produits industriels (cordons bleus, bâtonnets et nuggets à base de volaille, de poisson, ou de viande reconstituée)</li> <li>- Charcuterie avec nitrites</li> <li>- Nouilles instantanées, soupes de légumes déshydratés</li> <li>- Pains et brioches industriels, barrés de céréales, barres « énergétiques » et de nombreux gâteaux et biscuits industriels</li> <li>- La plupart des margarines</li> <li>- Pains et brioches industriels, barrés de céréales, barres « énergétiques » et de nombreux gâteaux et biscuits industriels</li> <li>- Boissons lactées aromatisées</li> <li>- Desserts sucrés à base de fruits additionnés de sucres et d'arômes artificiels</li> <li>- Barres chocolatées</li> <li>- Légumes assaisonnés avec des sauces prêtes à l'emploi</li> <li>- Galettes végétales (substituts de viande) contenant des additifs (texturants, exhausteurs de goût...)</li> <li>- Les produits « minceur » tels que les substituts de repas et de plats en poudre ou « enrichis »</li> </ul>

Tableau 3 : Exemple d'aliments pas ou peu transformés, transformés et ultra-transformés.(108)

Il est important de préciser au patient qu'un aliment peu transformé n'est pas forcément de bonne qualité nutritionnelle. En effet, même si les AUT ont en moyenne une moins bonne qualité nutritionnelle, il s'agit de deux notions différentes. Par exemple, une pâtisserie maison très sucrée et contenant beaucoup de beurre n'est pas considérée comme un AUT mais est à consommer avec modération du fait de sa faible qualité nutritionnelle (108).

Par conséquent, lors du choix de leurs produits alimentaires, les patients doivent privilégier les produits :

- De meilleure qualité nutritionnelle
- Pas ou peu transformés
- Contenant le moins d'additifs non indispensables

Aujourd'hui, de nombreux éléments retrouvés au niveau de l'étiquette alimentaire permettent d'orienter et aiguiller le choix des produits alimentaires.

### 18.1.10 Aider le patient à lire une étiquette alimentaire

L'étiquette alimentaire contient des informations nutritionnelles permettant de renseigner le consommateur sur la composition des aliments qu'il est susceptible de consommer. De plus, les informations nutritionnelles permettent de comparer les produits entre eux.

Les informations nutritionnelles qui doivent obligatoirement être mentionnées sur l'étiquette sont la valeur énergétique ainsi que la quantité de matières grasses, d'acides gras saturés, de glucides, de sucres, de protéines et de sel. Par ailleurs, il est possible de retrouver d'autres informations facultatives telles que la quantité en acides gras mono-insaturés, les fibres alimentaires, les vitamines et les minéraux, etc.

Certains produits font l'objet d'une dérogation, par exemple les aliments non transformés qui comprennent un seul ingrédient ou une seule catégorie d'ingrédient, les infusions de plantes ou de fruits ainsi que le thé.

L'ensemble des informations nutritionnelles est présenté sous la forme d'un tableau de valeurs nutritionnelles (109).

#### 18.1.10.1 Tableau nutritionnel

Mention nutritionnelle	unité de mesure
Valeur énergétique	en kilocalorie/ kilojoule (*)
Matières grasses	en gramme
dont	
Acides gras saturés	en gramme
Glucides	en gramme
dont	
Sucres	en gramme
Protéines	en gramme
Sel	en gramme

Figure 16 : La déclaration nutritionnelle obligatoire(110)



Les valeurs nutritionnelles sont établies soit par une analyse de l'aliment par le fabricant, soit par des calculs (à partir des valeurs moyennes des ingrédients).

Au sein du tableau nutritionnel (figure 16), on retrouve la valeur énergétique des aliments ainsi que les teneurs en matières grasses, glucides, protéines et sel exprimés pour 100 g ou 100 mL (selon le produit). Cependant, on peut également retrouver les valeurs nutritionnelles par portion si le nombre de portions contenues dans l'emballage est indiqué (par exemple les valeurs nutritionnelles par biscuit dans un baquet de biscuits) et en pourcentage des apports de référence (pour 100g et/ou par portion) (109).

Par conséquent, il est important de préciser au patient que la portion indiquée dans le tableau ne correspond pas forcément à la portion qu'il consommera. Cette portion varie selon les produits, il est nécessaire de comparer les différents produits à portions égales.

De plus, on attirera l'attention du patient sur la quantité de matières grasses et principalement la quantité d'acides gras saturés ainsi que la quantité de sel. Sur certaines étiquettes alimentaires, on parle de sodium et non de sel. Or, un gramme de sodium correspond à 2,5g de sel. Par conséquent, il suffit de multiplier la teneur en sodium par 2,5 afin d'obtenir la teneur réelle en sel. Plus la teneur en acides gras saturés et en sel est basse, mieux c'est.

#### 18.1.10.2 Liste des ingrédients

La liste des ingrédients et leur quantité font partie des informations obligatoires sur les étiquettes. Les ingrédients sont classés dans l'ordre décroissant de leur importance en termes de poids ou de volume : les ingrédients présents en grande quantité apparaissent en premier, les moins présents en dernier. Lorsque le fabricant met en avant un ingrédient particulier sur son emballage, il se doit d'indiquer le pourcentage de l'ingrédient en question.

Par exemple, sur l'emballage de bâtons de poissons panés, on doit retrouver le pourcentage de poissons indiqué dans la liste des ingrédients. Par conséquent, le consommateur s'assure d'acheter le produit contenant le plus de poisson (soit le produit ayant le plus grand pourcentage de poissons).

De plus, on attirera l'attention du patient sur les additifs alimentaires. En effet, ces derniers sont très souvent retrouvés parmi les ingrédients.

Les additifs sont des ingrédients naturels ou de synthèse, ajoutés aux aliments ou aux boissons dans le but d'améliorer leur conservation, leur couleur, leurs saveurs et leurs qualités nutritives (111). Ils peuvent apparaître clairement sous leur nom, ou à l'aide d'un code commençant par la lettre "E" qui signifie Europe suivi de trois chiffres qui se rapportent à une catégorie :

- E1XX pour désigner les colorants (111) : Ils permettent de renforcer ou de conférer une coloration à un aliment afin de le rendre plus attrayant (112).
- E2XX pour désigner les conservateurs (111) : Ils aident à la conservation en empêchant la présence et le développement de micro-organismes indésirables (112).
- E3XX pour désigner les antioxydants (111) : Ils permettent d'éviter ou de réduire les phénomènes d'oxydation (pouvant être responsables entre autres, du rancissement des matières grasses ou du brunissement des fruits et légumes coupés) (112).

- E4XX pour désigner les agents de texture (émulsifiants, stabilisants, épaississants, gélifiants) (111) : Ils améliorent la présentation et la tenue de l'aliment (112).

Certains additifs sont utilisés depuis des siècles et ont une réelle utilité notamment pour la conservation et la sécurité sanitaire des aliments, tout en étant anodins pour la santé à des doses raisonnables. Cependant, certains additifs sont au cœur de controverses. Ils sont notamment suspectés de provoquer des allergies alimentaires, des troubles du comportement chez l'enfant ou même de favoriser la formation de cellules cancéreuses (111).

Par conséquent, on conseillera au patient d'être vigilant en prenant le temps de lire la liste d'ingrédients, et de favoriser les aliments contenant le moins d'additifs.

### 18.1.10.3 Nutri-score

Le Nutri-Score est un repère graphique basé sur une échelle de 5 couleurs (du vert foncé à l'orange foncé), associées à des lettres allant de A (« meilleure qualité nutritionnelle ») à E (« moins bonne qualité nutritionnelle ») (figure 17). Il a été développé pour aider les consommateurs à choisir des produits de meilleure qualité nutritionnelle dans les rayons en les comparant, et pour encourager les industriels à améliorer la qualité nutritionnelle de leurs produits.

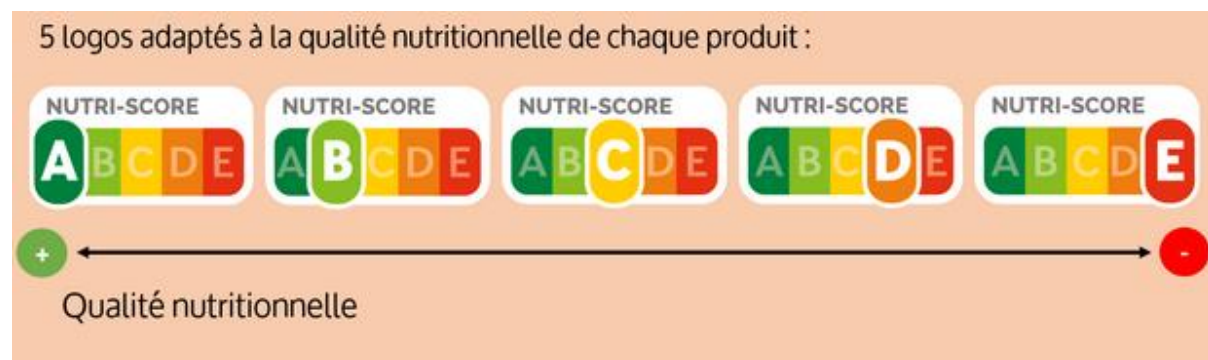


Figure 17 : Les 5 logos du nutri-score(113)

Le Nutri-score a été élaboré, étudié et testé pendant quatre ans par l'équipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle (EREN, unité Inserm 1153). Il s'appuie sur un système établi par la *Food standards agency* du Royaume-Uni, adapté au contexte français.

Il s'agit d'un algorithme mathématique permettant de résumer la qualité nutritionnelle globale des aliments en prenant en compte les éléments essentiels de la composition du produit (ingrédients, énergie et nutriments) pour lesquels des associations avec la santé ont été démontrées (maladies cardiovasculaires, syndrome métabolique, cancers ...). Le nutri-score prend en compte, pour 100g de produit, les éléments favorables (fruits, légumes, fibres, protéines) ainsi que les éléments à limiter (sucre, sel, acides gras saturés, apport énergétique).

L'apposition du Nutri-Score sur la face avant des emballages est facultative et repose sur la volonté des fabricants, mais plus de 70 industriels de l'agroalimentaire se sont déjà engagés à l'accoler sur leurs produits. Étant donné que l'algorithme est public et qu'il se base sur les éléments de composition déclarés de façon obligatoire, le nutri-score est facilement calculable par tous, et a déjà été intégré à de nombreuses applications permettant de scanner le code barre du produit afin d'avoir le nutri-score (113).

En résumé, le patient peut utiliser le Nutri-Score pour :

- Comparer les produits d'un même rayon afin de sélectionner celui qui a la meilleure qualité nutritionnelle
- Comparer un même produit de différentes marques
- Comparer des produits qui se consomment à la même occasion : en entrée, en plat, en dessert, au petit-déjeuner, au goûter (114).

## 18.2 Les bienfaits de l'activité physique

De nombreuses études ont démontré que des programmes d'activité physique étaient réalisables chez les patients atteints de schizophrénie et qu'ils pouvaient avoir des effets bénéfiques à la fois sur la santé physique et mentale.

Cependant, une méta-analyse a démontré que les antipsychotiques augmenteraient de 2 à 6 fois le risque d'arythmie ventriculaire, de mort subite cardiaque et d'allongement du segment QT (115).

Par conséquent, les programmes de prise en charge en activité physique doivent proposer des exercices physiques adaptés aux capacités physiologiques des patients afin que l'exercice physique ne leur soit pas néfaste.

C'est en partie dans ce contexte que s'est développée l'activité physique « adaptée » dans les années 1970 (116).

### 18.2.1 L'activité physique adaptée

L'activité physique adaptée (APA) correspond à une intervention professionnelle qui relève d'une formation universitaire spécifique (filiales APA et Santé des UFR STAPS). Elle mobilise des connaissances scientifiques pluridisciplinaires pour évaluer les ressources et les besoins spécifiques des populations et concevoir des dispositifs et des projets d'intervention qui mobilisent des compétences d'enseignement des activités physiques, sportives ou artistiques (117).

L'objectif de l'APA est d'améliorer la condition physique ainsi que la qualité de vie des patients atteints de schizophrénie. Elle consiste en la création de dispositifs permettant de rendre l'activité physique et/ou sportive accessible, les exigences étant ajustées aux capacités et besoins des patients.

Parmi les activités en APA, on trouve par exemple des exercices d'endurance en aérobic d'intensité modérée permettant aux participants de parler confortablement, des exercices de résistance pour maintenir ou améliorer la force musculaire ou des exercices d'équilibre alliant flexibilité et coordination.

Par conséquent, les risques somatiques des exercices en activité physique bien conçus et supervisés par des enseignants en APA sont très faibles.

Les effets de l'activité physique dans la schizophrénie ont tout d'abord été observés sur les variables morphologiques et biologiques telles que l'obésité ou le syndrome métabolique.

De nombreuses études indiquent une amélioration significative des symptômes de la schizophrénie médiée par l'activité physique. Les différents protocoles proposent 2 à 5 séances par semaines représentant 25 à 160 min hebdomadaires d'activité physique modérée à intense seule ou associée à une psychothérapie sur une durée totale de 6 à 24 semaines. Les types d'activités sont divers, avec essentiellement de l'exercice de résistance en aérobic (endurance) sur tapis de course ou vélo ergométrique, mais également des exercices de renforcement musculaire, du yoga ou encore du Tai-chi.

Plusieurs essais contrôlés randomisés ont par la suite mis en évidence une réduction significative de la sévérité des symptômes positifs et négatifs, une réduction de la symptomatologie anxieuse et dépressive mais également des bénéfices en termes d'amélioration de la qualité de vie et du fonctionnement global.

Enfin, la pratique d'une activité physique en adjonction des traitements usuels permet d'améliorer certaines dimensions cognitives altérées dans la schizophrénie telles que la mémoire de travail, l'attention et la cognition sociale (116).

## 18.2.2 Le sport sur ordonnance

En avril 2011, la Haute Autorité de santé (HAS) valide l'activité physique en tant que thérapeutique non médicamenteuse lors de son rapport d'orientation concernant le développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses.

Le 27 janvier 2016, l'article « Art. L. 1172-1 » de la nouvelle loi de santé est publié au journal officiel : « dans le cadre du parcours de soins des patients atteints d'une affection de longue durée, le médecin traitant peut prescrire une activité physique adaptée à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical du patient ». « Les activités physiques adaptées sont dispensées dans des conditions prévues par décret. »

Le décret d'application est par la suite publié en décembre 2016 pour une date d'entrée en vigueur fixée au 1 mars 2017. Ce décret apporte des précisions aux médecins traitants. Après avoir évalué les capacités fonctionnelles du patient, le médecin traitant le dirigera, avec son accord, vers une structure encadrante employant des professionnels de l'activité physique formés spécifiquement à la prise en charge.

Le médecin traitant détient le choix de la prescription ou non d'une activité physique adaptée ainsi que le choix du professionnel de l'activité physique qui encadrera le patient. De plus, il pourra donner des recommandations sur les caractéristiques de l'activité physique prescrite et recevra les bilans réguliers par l'encadrant du patient afin de pouvoir guider l'évolution de l'activité physique réalisée.

La prescription de l'activité physique doit être réalisée sur un formulaire spécifique (*annexe II*). Le médecin traitant dispose d'un guide pour l'aider à la prescription d'une activité physique adaptée. Ce guide est également à la disposition des Agences régionales de santé (ARS) et des directions régionales/départementales de la jeunesse, du sport et de la cohésion sociale (DRDJSCS).

Cependant, aujourd'hui, ni la prescription ni la dispense d'une activité physique ne font l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie (118).

## 19 Exemple d'une application pouvant être développée pour le patient schizophrénique : Schizapp

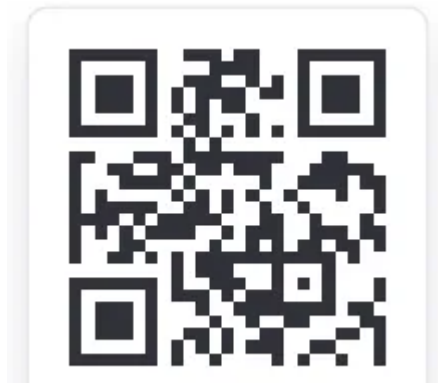


Figure 18 : QR code à scanner avec un smartphone pour le téléchargement de l'application

### 19.1 Présentation de l'application

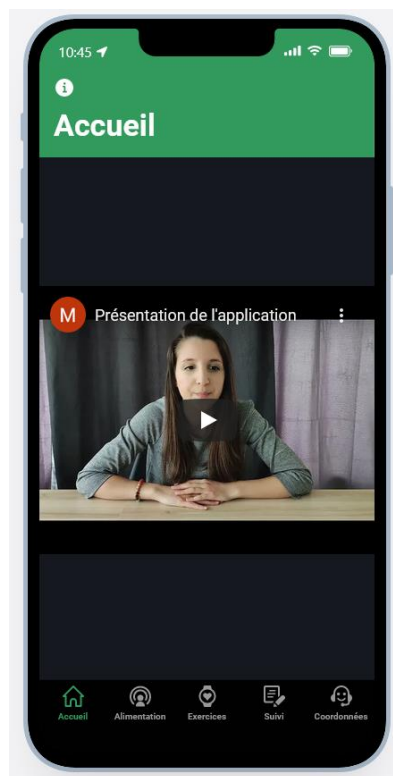


Figure 19 : Page d'accueil de l'application

L'application Schizapp est destinée aux patients atteints de schizophrénie. Cette application est simple d'utilisation et permet l'accompagnement des patients au quotidien sur le plan hygiéno-diététique.

L'application est composée de quatre onglets :

- Alimentation
- Exercices physiques
- Suivi
- Coordonnées

L'onglet alimentation rappelle aux patients les aliments dont la consommation doit être réduite et ceux qui sont à favoriser. Les patients y trouveront également un lien vers "la fabrique à menus", outil développé par l'agence nationale de santé publique (Santé publique France) et qui propose des recettes équilibrées et simples à réaliser.

L'onglet exercices est composé de trois vidéos que j'ai réalisé. Dans ces vidéos, je présente quelques exercices simples à réaliser à la maison et qui ne nécessitent pas de matériel particulier. On y trouve des exercices de renforcement musculaire, d'étirement ainsi que des exercices de mobilité articulaire.

L'onglet suivi permet de faire des rappels pour le contrôle du poids (à raison d'une fois par mois).

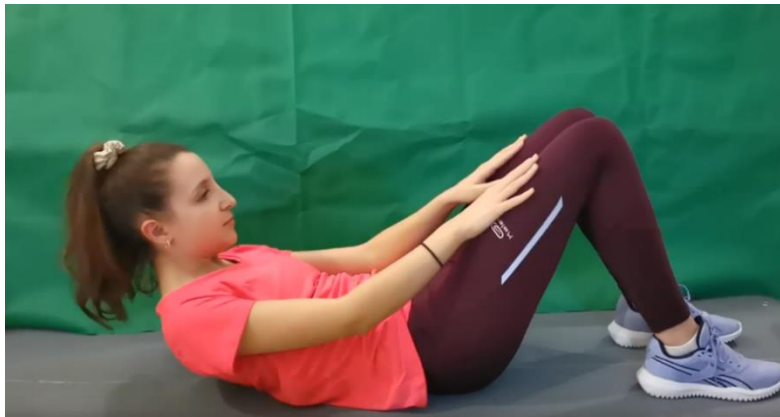
Enfin, l'onglet coordonnées permet aux patients d'avoir à disposition toutes les coordonnées de leurs professionnels de santé (médecin traitant, psychiatre, pharmacie, diététicienne) afin de pouvoir les contacter en toute simplicité.

### 19.1.1 Méthodologie

L'application a été réalisée grâce à un logiciel en ligne et gratuit : "GlideApp". Ce logiciel permet de créer des applications sans coder, ce qui rend son utilisation plus simple et moins technique que d'autres logiciels.

#### 19.1.1.1 Réalisation des vidéos

Les vidéos ont été tournées à domicile, sur un fond vert. Elles permettent de montrer les mouvements à effectuer lors des exercices. Chaque vidéo possède une bande sonore permettant d'expliquer les exercices. La bande sonore a été enregistrée à part, à l'aide d'un ordinateur.



*Figure 20 : Vidéo avant montage*

Une fois les vidéos et les bandes sonores enregistrées, le montage de l'ensemble a été réalisé par monsieur Corentin Allet, audiovisueliste au sein de la faculté de pharmacie de Tours.



*Figure 21 : Vidéo après montage*

Une fois les vidéos montées, je les ai insérées au sein de l'application. Pour cela, j'ai dû passer par la plateforme « YouTube studio ».



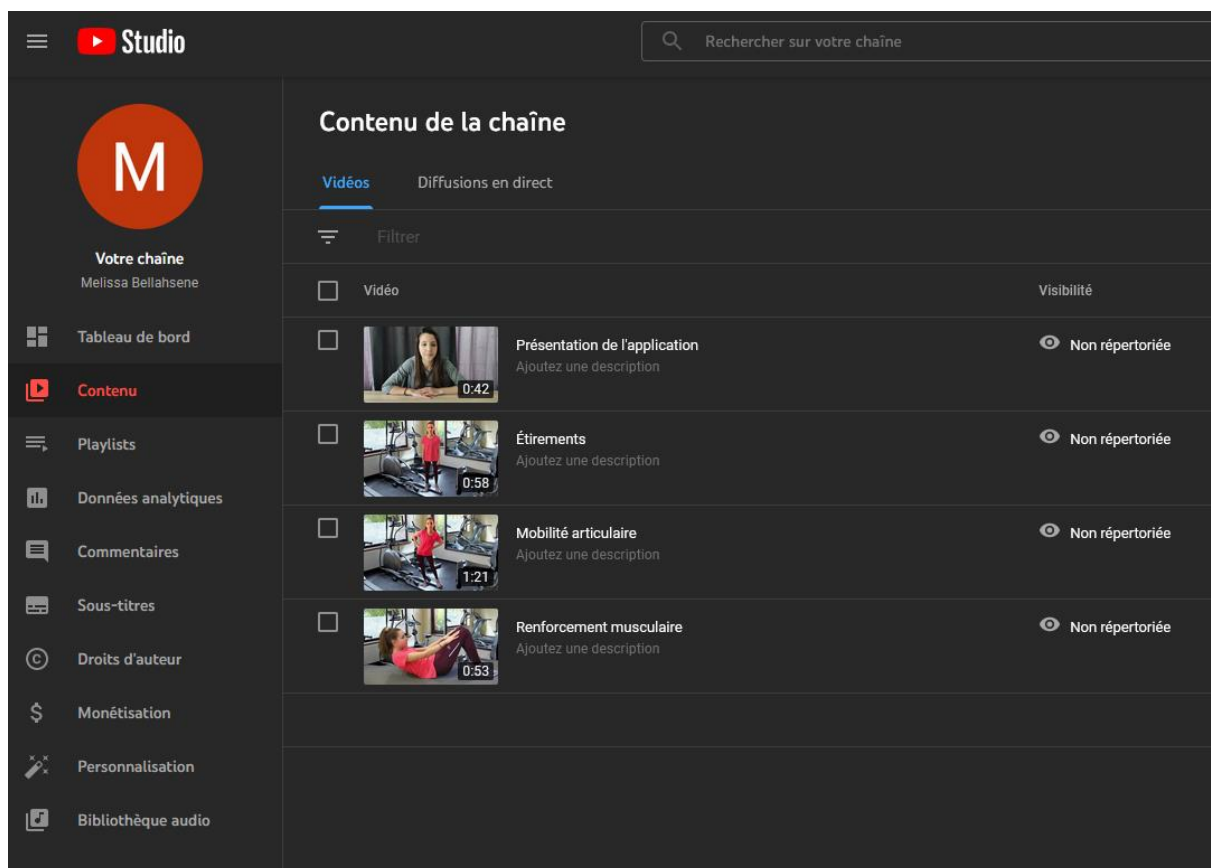


Figure 22 : Contenu de ma chaîne « YouTube studio »

En effet, une fois toutes les vidéos chargées sur YouTube studio, j'ai copié le lien de chaque vidéo au sein de l'application afin de les insérer.

## 19.1.2 Présentation des onglets

### 19.1.2.1 Onglet alimentation

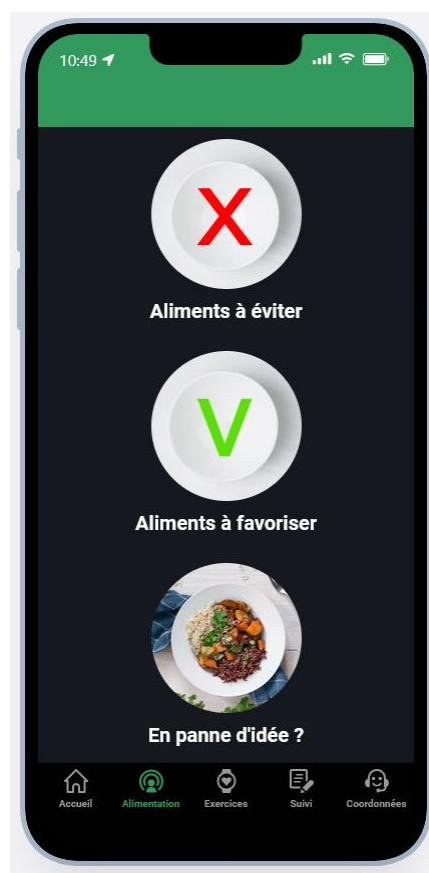


Figure 23 : Page d'accueil de l'onglet « alimentation »

Au sein de l'onglet alimentation, on retrouve les catégories d'aliments à réduire et celles à favoriser ainsi qu'un rappel des recommandations nutritionnelles pour chaque catégorie d'aliments.

On retrouve également un lien direct vers la fabrique à menus qui propose des menus sains et adaptés aux objectifs nutritionnels ainsi qu'au mode de vie du patient. De plus, la fabrique à menu permet de générer automatiquement la liste de courses correspondant aux menus que le patient aura choisi.(119)

Le but de cet onglet est de simplifier la réalisation des courses alimentaires ainsi que la préparation des menus, deux tâches qui s'avèrent souvent compliquées à réaliser par le patient atteint de schizophrénie.

### 19.1.2.2 Onglet exercices

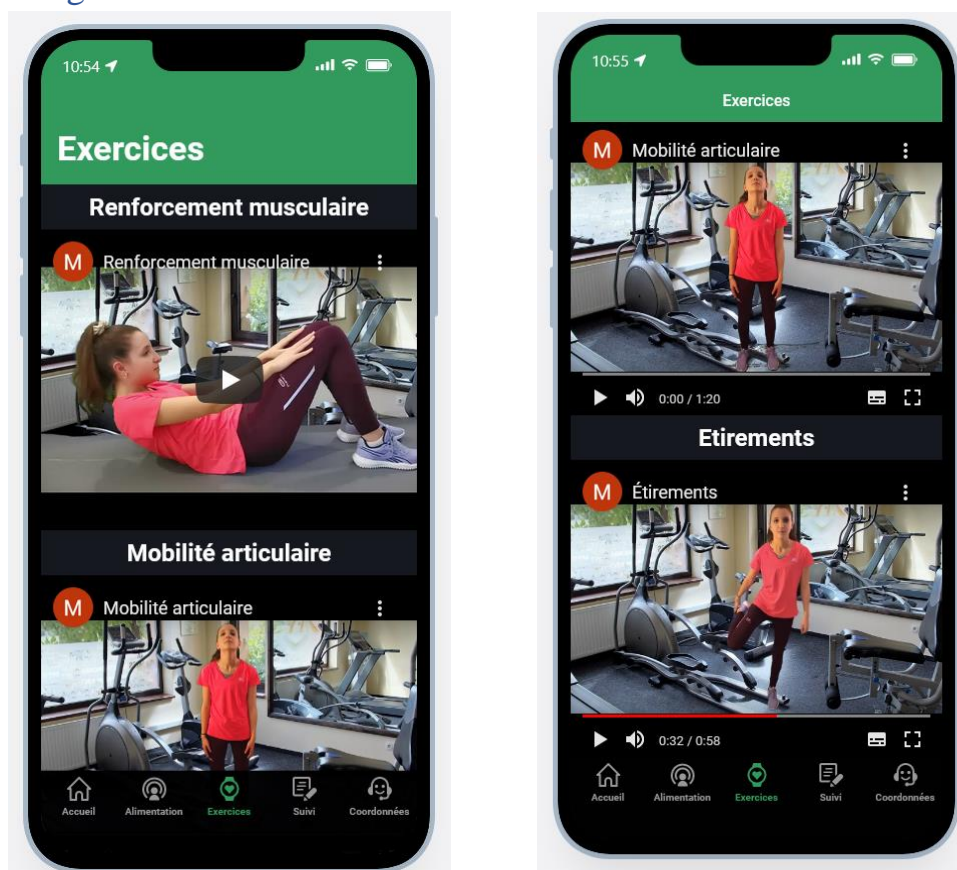


Figure 24 : Onglet « exercices »

L'onglet exercices a pour objectif d'encourager la réalisation d'exercice physique auprès de ces patients en leur proposant quelques exercices connus et simples à réaliser à domicile. Chaque exercice est présenté et décrit afin qu'ils puissent le reproduire. Des conseils ainsi que le nombre de répétitions à réaliser sont donnés à l'oral.

### 19.1.2.3 Onglet suivi du poids

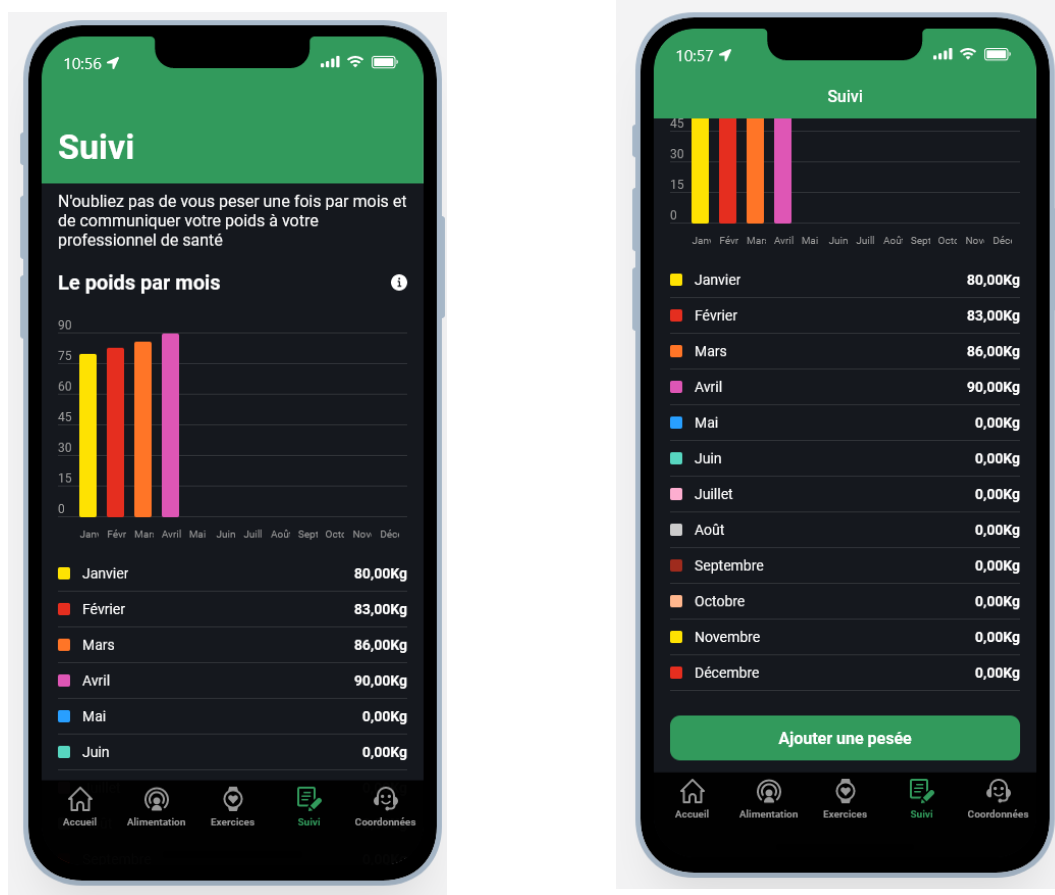


Figure 25 : Onglet « suivi »

Au sein de cet onglet, chaque mois, le patient pourra saisir son poids. Un diagramme en barres permet de recenser le poids de tous les mois de l'année en cours, permettant au patient de se rendre compte visuellement, d'une quelconque évolution de son poids.

Lors de chaque consultation médicale, le patient pourra se servir de l'application pour communiquer ses pesées à son médecin.

#### 19.1.2.4 Onglets coordonnés

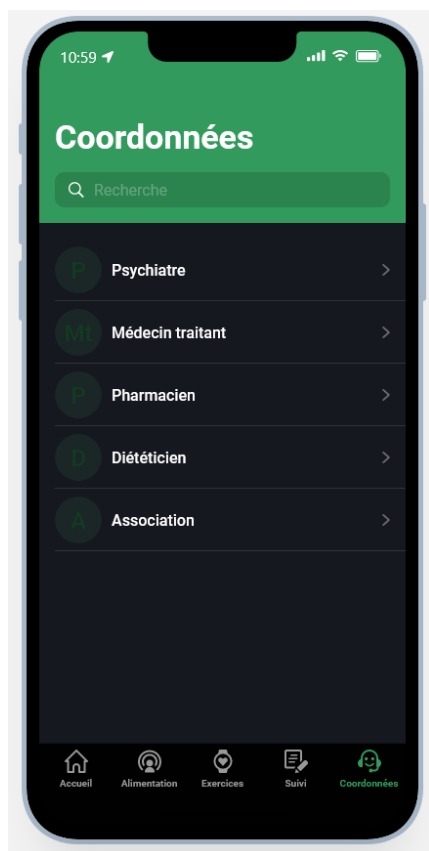


Figure 27 : Onglet coordonnées de l'application

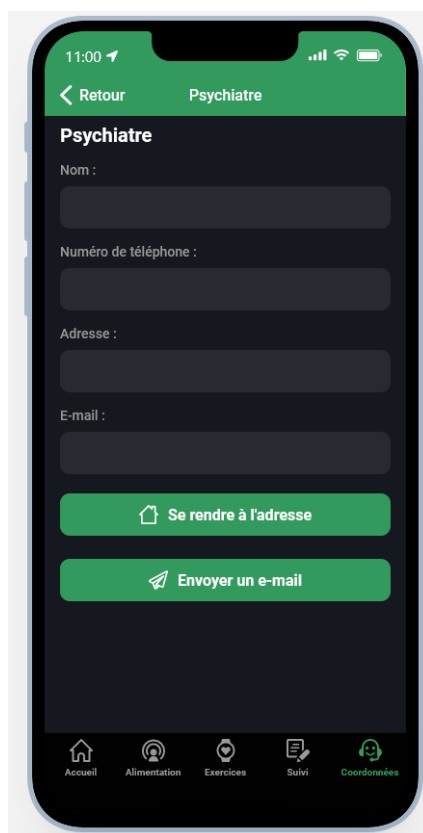


Figure 26 : Exemple d'une fiche de coordonnées d'un professionnel de santé

L'onglet coordonnées permet de regrouper toutes les coordonnées des professionnels de santé du patient afin qu'il puisse les contacter (par e-mail ou téléphone) facilement et rapidement.

De plus, en cliquant sur « se rendre à l'adresse » l'application affichera l'itinéraire à suivre pour se rendre chez le professionnel de santé sélectionné.

## 19.2 Mise à disposition de l'application au patient



Figure 28 : Flyer à destination du patient

Le flyer ci-dessus peut être remis au patient par le pharmacien lors d'un échange au comptoir. Le pharmacien pourra lui montrer dans un premier temps comment télécharger l'application grâce au QR code présent sur le flyer puis dans un second temps comment utiliser l'application au quotidien.

## 20 Conclusion

Depuis quelques années, les missions confiées au pharmacien d'officine ne cessent d'évoluer et sont de plus en plus nombreuses. Aujourd'hui, le pharmacien suit et accompagne déjà des patients souffrant de maladies chroniques (patients âgés polymédiqués, patients sous traitement anticancéreux par voie orale, sous traitements chroniques par anticoagulants oraux ou par corticoïdes inhalés pour l'asthme) lors d'entretiens pharmaceutiques réalisés au sein même de l'officine, dans le but de contribuer à la bonne observance du traitement mais aussi de prévenir les risques liés aux traitements et à la pathologie.

La schizophrénie de par sa complexité reste une pathologie pour laquelle le champ d'action du pharmacien d'officine est très limité. En effet, le conseil officinal dans ce domaine se limite à la bonne observance du traitement et la prévention de ses effets indésirables, deux éléments essentiels dans la prise en charge du patient mais qui ne suffisent pas à prévenir les complications cardiométaboliques observées chez ces patients.

Les facteurs de risque liés à l'hygiène de vie tels que l'absence d'effort physique, les habitudes alimentaires malsaines et le surpoids contribuent au haut risque de développer un syndrome métabolique. Par conséquent, l'ensemble des interventions non pharmacologiques visant à améliorer l'hygiène de vie des patients représentent désormais un enjeu majeur dans la prévention et le contrôle du syndrome métabolique.

Ce travail de réflexion montre que le pharmacien d'officine peut être davantage présent dans la prise en charge pluridisciplinaire du patient atteint de schizophrénie. En effet, il peut accompagner et de surcroît faciliter le quotidien de ces patients que ce soit au sein même de l'officine mais également à distance par le biais notamment d'une application mobile.

La digitalisation dans le secteur médical est de plus en plus importante, laissant la possibilité aux professionnels de santé de développer de nombreux autres outils visant à faciliter le quotidien des patients et améliorer leur suivi médical.

## 21 Annexes

### **Annexe I : Liste des antipsychotiques**

#### **VOIE ORALE**

##### **ANTIPSYCHOTIQUES DE 1<sup>ERE</sup> GENERATION**

- Phénothiazines aliphatiques et pipéridinées
  - Chlorpromazine (Largactil<sup>®</sup>)
  - Lévomépromazine (Nozinan<sup>®</sup>)
  - Cyamémazine (Tercian<sup>®</sup>)
  - Propériciazine (Neuleptil<sup>®</sup>)
- Phénothiazine pipérazinée
  - Pipotiazine (Piportil<sup>®</sup>)
- Butyrophénones
  - Halopéridol (Haldol<sup>®</sup>)
  - Pipamperone (Dipipéron<sup>®</sup>)
- Thioxanthènes
  - Flupentixol (Fluanxol<sup>®</sup>)
  - Zuclopenthixol (Clopixol<sup>®</sup>)
- Dérivés de la diphénylbutylpipéridine
  - Pimozide (Orap<sup>®</sup>)
  - Penfluridol (Semap<sup>®</sup>, acemap<sup>®</sup>)
- Benzamides substitués
  - Sulpiride (Dogmatil<sup>®</sup>)
  - Amisulpride (Solian<sup>®</sup>)
  - Tiapride (Tiapridal<sup>®</sup>)

##### **ANTIPSYCHOTIQUES DE 2<sup>e</sup> GÉNÉRATION**

- Benzisoxazoles
  - Risperidone (Risperdal<sup>®</sup>)
- Dérivés de la quinolinone
  - Aripiprazole (Abilify<sup>®</sup>)
- Dibenzo-oxazepines
  - Loxapine (Loxapac<sup>®</sup>, Adasuve<sup>®</sup>)
- Dibenzodiazépines
  - Olanzapine (Zalasta<sup>®</sup>, Zyprexa<sup>®</sup>)
  - Quétiapine (Xeroquel LP<sup>®</sup>)
  - Clozapine (Leponex<sup>®</sup>)



## **VOIE INJECTABLE**

### **D’ACTION RAPIDE**

#### **Antipsychotiques polyvalents :**

- Aripiprazole (Abilify®)
- Halopéridol (Haldol®)
- Chlorpromazine (Largactil®)
- Loxapine (Loxapac®)
- Olanzapine (Zyprexa®)

#### **Antipsychotiques désinhibiteurs :**

- Amisulpride (Solian®)

#### **Antipsychotiques sédatifs :**

- Dropéridol (Droleptan®)
- Lévomépromazine (Nozinan®)
- Cyamémazine (Tercian®)
- Tiapride (Tiapridal®)

### **D’ACTION PROLONGEE**

- Aripiprazole (Abilify maintena®)
- Zuclopenthixol (Clopixol®)
- Flupentixol (Fluanxol® LP)
- Halopéridol (Haldol décanoas®)
- Risperidone (Risperdalconsta® LP)
- Pipotiazine (Piportil L4®)
- Palipéridone (Xeplion®, trevicta®)
- Olanzapine (Zypadhera®)

## **Annexe II : Formulaire de prescription d'une activité physique adaptée**

### **Formulaire de prescription de l'activité physique adaptée pour les patients atteints d'une affection de longue durée exonérante.**

Tampon du Médecin

DATE :

Nom du patient

Je prescris une activité physique et/ou sportive adaptée

Pendant ....., à adapter en fonction de l'évolution des aptitudes du patient.

Préconisation d'activité et recommandations

.....  
.....  
.....

Type d'intervenant(s) appelé(s) à dispenser l'activité physique (en référence à l'Article D. 1172-2 du Code de la santé publique<sup>1</sup>), le cas échéant, dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire<sup>2</sup>:

.....

*Document remis au patient* ☐

La dispensation de l'activité physique adaptée ne peut pas donner lieu à une prise en charge financière par l'assurance maladie.

Lieu date signature cachet professionnel

## 22 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-Étienne. *L'Encéphale*. 1 juin 2019;45(3):200-6.
2. ECN-referentiel-de-psychiatrie.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.asso-aesp.fr/wp-content/uploads/2014/11/ECN-referentiel-de-psychiatrie.pdf>
3. Bou Khalil R. Syndrome métabolique chez les patients atteints de schizophrénie indépendamment de la prise d'antipsychotiques atypiques. *Presse Médicale*. 1 mai 2012;41(5):e238-43.
4. Gurusamy J, Gandhi S, Damodharan D, Ganesan V, Palaniappan M. Exercise, diet and educational interventions for metabolic syndrome in persons with schizophrenia: A systematic review. *Asian J Psychiatry*. 1 août 2018;36:73-85.
5. Granger B, Naudin J. Définition. *Idees Recues*. 2019;3e éd.:9-9.
6. Schizophrénie · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/schizophrenie/>
7. Schizophrénie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrenie>
8. Amad A, Bubrowszky M, Maitre E, Thomas P. 10. Schizophrénie chez l'adulte [Internet]. Lavoisier; 2012 [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/pathologies-schizophreniques--9782257226105-page-96.htm>
9. ECN-referentiel-de-psychiatrie.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.asso-aesp.fr/wp-content/uploads/2014/11/ECN-referentiel-de-psychiatrie.pdf>
10. ECN-referentiel.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.asso-aesp.fr/wp-content/uploads/2014/11/ECN-referentiel.pdf>
11. Amad A, Bubrowszky M, Maitre E, Thomas P. 10. Schizophrénie chez l'adulte [Internet]. Lavoisier; 2012 [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/pathologies-schizophreniques--9782257226105-page-96.htm>
12. Netgen. Symptômes négatifs de la schizophrénie – état des lieux et implications pratiques [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-619/Symptomes-negatifs-de-la-schizophrenie-etat-des-lieux-et-implications-pratiques#B1>
13. Brazo P. 10. Troubles cognitifs : fonctions exécutives et mnésiques [Internet]. Lavoisier; 2019 [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-page-65.htm>
14. Amad A, Bubrowszky M, Maitre E, Thomas P. 10. Schizophrénie chez l'adulte [Internet]. Lavoisier; 2012 [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/pathologies-schizophreniques--9782257226105-page-96.htm>

15. Schizophrénie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrénie>
16. Schizophrénie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrénie>
17. Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T. Chapitre 4 - Pharmacologie du système dopaminergique. In: Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T, éditeurs. Neuropsychopharmacologie [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2019 [cité 3 mai 2021]. p. 61-76. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294752995000046>
18. Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T. Chapitre 17 - Pharmacologie des antipsychotiques. In: Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T, éditeurs. Neuropsychopharmacologie [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2019 [cité 2 mai 2021]. p. 215-27. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294752995000174>
19. Lerond J. Système sérotoninergique 5-HT<sub>1A</sub> et schizophrénie: étude par tomographie par émission de positons au p-[<sup>18</sup>F]MPPF chez des patients schizophrènes traités par antipsychotiques. :128.
20. Les effets indésirables somatiques et psychiatriques du LSD.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/3142/1/2020TOU31664.pdf>
21. Bonnet-Brilhault F, Thibaut F, Petit M. Données biologiques de la schizophrénie. EMC - Psychiatr. janv 2004;1(1):1-11.
22. Bantick RA, Deakin JFW, Grasby PM. Le récepteur 5-HT<sub>1A</sub> dans la schizophrénie : une cible prometteuse pour de nouveaux neuroleptiques atypiques ? J Psychopharmacol (Oxf). 1 janv 2001;15(1):37-46.
23. Carton L, Deguil J, Bordet R. 41. Systèmes de neurotransmission autres que dopaminergiques [Internet]. Lavoisier; 2019 [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-page-283.htm>
24. Keshavan MS, Lawler AN, Nasrallah HA, Tandon R. New drug developments in psychosis: Challenges, opportunities and strategies. Prog Neurobiol. 1 mai 2017;152:3-20.
25. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC - Psychiatr. 1 nov 2005;2(4):282-99.
26. Franck N, Fromager F, Thibaut F. 4 - Modes d'action des antipsychotiques. In: Franck N, Fromager F, Thibaut F, éditeurs. Prescrire les antipsychotiques [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 3 mai 2021]. p. 25-54. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294746338000040>
27. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC - Psychiatr. 1 nov 2005;2(4):282-99.
28. Costentin J. Modulations pharmacologiques des systèmes dopaminergiques : des neuroleptiques à l'aripiprazole. L'Encéphale. déc 2007;33:46-9.
29. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC - Psychiatr. 1 nov 2005;2(4):282-99.

30. 24. Thérapeutiques médicamenteuses | Cairn.info [Internet]. [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/pathologies-schizophreniques--9782257226105-page-285.htm#s2n2>
31. Davis JM, Chen N, Glick ID. A Meta-analysis of the Efficacy of Second-Generation Antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 1 juin 2003;60(6):553-64.
32. Khouri C, Planès S, Logerot S, Villier C, Mallaret M. Syndrome malin des neuroleptiques et difficultés diagnostiques : à propos d'un cas. *L'Encéphale*. 1 juin 2016;42(3):277-80.
33. Clozapine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/clozapine-4016.html>
34. Nathou C. 54. Apport des techniques de stimulations cérébrales dans le traitement des schizophrénies [Internet]. Lavoisier; 2019 [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-page-374.htm>
35. Mondino M, Brunelin J, Poulet E. 26. Intérêt de la stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement des troubles schizophréniques [Internet]. Lavoisier; 2012 [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/pathologies-schizophreniques--9782257226105-page-308.htm>
36. Lecardeur L. 55. Thérapies cognitives et comportementales [Internet]. Lavoisier; 2019 [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-page-381.htm>
37. Favrod J, Nguyen A, Frobert L, Rexhaj S. 57. Psychoéducation individuelle et familiale [Internet]. Lavoisier; 2019 [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-page-391.htm>
38. Rummel-Kluge C, Pitschel-Walz G, Bäuml J, Kissling W. Psychoeducation in Schizophrenia—Results of a Survey of All Psychiatric Institutions in Germany, Austria, and Switzerland. *Schizophr Bull*. 1 oct 2006;32(4):765-75.
39. LE PROGRAMME [Internet]. Profamille. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://profamille.org/le-programme-pro-famille/>
40. Franck N. 56. Remédiation cognitive [Internet]. Lavoisier; 2019 [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-page-386.htm>
41. Thomas P, Amad A, Fovet T. Schizophrénie et addictions : les liaisons dangereuses. *L'Encéphale*. 1 juin 2016;42(3, Supplément 1):S18-22.
42. Cottencin O, Dervaux A. 25. Cannabis et autres toxiques (LSD, mescaline, amphétamine...) [Internet]. Lavoisier; 2019 [cité 14 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-page-163.htm>
43. Dervaux A, Baylé FJ, Laqueille X, Bourdel MC, Leborgne M, Olié JP, et al. Validity of the CAGE questionnaire in schizophrenic patients with alcohol abuse and dependence. *Schizophr Res*. 31 janv 2006;81(2):151-5.

44. Dervaux A, Cottencin O. 26. Alcool et schizophrénies [Internet]. Lavoisier; 2019 [cité 14 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-page-172.htm>
45. Strat YL. 27. Tabac et schizophrénies [Internet]. Lavoisier; 2019 [cité 14 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-page-178.htm>
46. Gurillo P, Jauhar S, Murray RM, MacCabe JH. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 1 août 2015;2(8):718-25.
47. Smith PH, Mazure CM, McKee SA. Smoking and mental illness in the US population. *Tob Control*. 1 nov 2014;23(e2):e147-53.
48. Hayes JF, Marston L, Walters K, King MB, Osborn DPJ. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000–2014. *Br J Psychiatry*. sept 2017;211(3):175-81.
49. Lemogne C. 31. Santé cardiovasculaire et schizophrénies [Internet]. Lavoisier; 2019 [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-page-199.htm>
50. FEDECARDIO | Zoom sur le syndrome métabolique [Internet]. <https://www.fedecardio.org>. 2016 [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/zoom-sur-le-syndrome-metabolique>
51. Scheen AJ, Luyckx FH, Lefebvre PJ. COMMENT J'EXPLORE... le syndrome métabolique par sa nouvelle définition. *Rev Med Liege*. :5.
52. Newcomer JW. Metabolic Syndrome and Mental Illness. 2007;13(7):8.
53. Scheen AJ, van Winkel R, De Hert MA. Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 déc 2008;2(6):593-9.
54. Bou Khalil R. Syndrome métabolique chez les patients atteints de schizophrénie indépendamment de la prise d'antipsychotiques atypiques. *Presse Médicale*. 1 mai 2012;41(5):e238-43.
55. van Nimwegen LJM, Storosum JG, Blumer RME, Allick G, Venema HW, de Haan L, et al. Hepatic Insulin Resistance in Antipsychotic Naive Schizophrenic Patients: Stable Isotope Studies of Glucose Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 févr 2008;93(2):572-7.
56. Vergès B. Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 mars 2007;21(1):9-16.
57. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, et al. Efficacy and Tolerability of Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in the Treatment of Early Psychosis: A Randomized, Double-Blind 52-Week Comparison. *Am J Psychiatry*. 1 juill 2007;164(7):1050-60.
58. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *The Lancet*. 29 mars 2008;371(9618):1085-97.

59. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, Hert MD, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015;14(3):339-47.
60. Delamillieure P. 32. Syndrome métabolique et schizophrénies [Internet]. Lavoisier; 2019 [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-page-206.htm>
61. Association AD. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care*. 1 févr 2004;27(2):596-601.
62. Duriez P, Auger F, Martin F, Bordet R, Lauressergues E. Effets métaboliques des antipsychotiques : des modèles précliniques à la découverte des mécanismes moléculaires. :5.
63. Faton S. Le récepteur 5-HT2c: lien entre activité locomotrice et prise alimentaire. :170.
64. Franck N. 48. Efficacité et effets secondaires des antipsychotiques [Internet]. Lavoisier; 2019 [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-page-323.htm>
65. Fève B. Mécanismes des effets diabétogènes des médicaments antipsychotiques. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 mai 2015;9(3):249-54.
66. Solida A, Choong E, Lechaire C, Conus P. Syndrome métabolique et antipsychotiques atypiques : recommandations et prise en charge clinique. *Inf Psychiatr*. 2011;Volume 87(9):715-24.
67. Mathieu S, Varescon I. Schizophrénie et troubles du comportement alimentaire : synthèse de la littérature. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 1 mars 2018;176(3):231-5.
68. Lungu O, Anselmo K, Letourneau G, Mendrek A, Stip B, Lipp O, et al. Neuronal correlates of appetite regulation in patients with schizophrenia: Is there a basis for future appetite dysfunction? *Eur Psychiatry*. juin 2013;28(5):293-301.
69. Tréhout M, Dollfus S. 60. Activité physique adaptée et schizophrénie [Internet]. Lavoisier; 2019 [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-page-405.htm>
70. Bou Khalil R. Syndrome métabolique chez les patients atteints de schizophrénie indépendamment de la prise d'antipsychotiques atypiques. *Presse Médicale*. 1 mai 2012;41(5):e238-43.
71. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 1 févr 2013;47(2):197-207.
72. Semkovska M, Bédard MA, Godbout L, Limoge F, Stip E. Assessment of executive dysfunction during activities of daily living in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1 août 2004;69(2):289-300.
73. Kahn MJP, Sibertin-Blanc MD. Alimentation, comorbidités somatiques et schizophrénie. :194.

74. Crawford MJ, Jayakumar S, Lemmey SJ, Zalewska K, Patel MX, Cooper SJ, et al. Assessment and treatment of physical health problems among people with schizophrenia: national cross-sectional study. *Br J Psychiatry*. déc 2014;205(6):473-7.
75. Frayne SM, Halanych JH, Miller DR, Wang F, Lin H, Pogach L, et al. Disparities in Diabetes Care: Impact of Mental Illness. *Arch Intern Med*. 12 déc 2005;165(22):2631-8.
76. Delamillieure P. 32. Syndrome métabolique et schizophrénies [Internet]. Lavoisier; 2019 [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-page-206.htm>
77. suivi cardiometabolique des patients traités par antipsychotiques - afssaps.
78. Lemogne C. 31. Santé cardiovasculaire et schizophrénies [Internet]. Lavoisier; 2019 [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-page-199.htm>
79. Lemogne C. 31. Santé cardiovasculaire et schizophrénies [Internet]. Lavoisier; 2019 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-page-199.htm>
80. Stubbs B, Vancampfort D, Bobes J, Hert MD, Mitchell AJ. How can we promote smoking cessation in people with schizophrenia in practice? A clinical overview. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(2):122-30.
81. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>
82. Gache P, Fortini C, Meynard A, Meylan MR, Sommer J. L'entretien motivationnel : quelques repères théoriques et quelques exercices pratiques. *Rev Médicale Suisse*. 2006;8.
83. Miller WR, Rollnick S. L'entretien motivationnel - 2e éd.: Aider la personne à engager le changement. InterEditions; 2019. 448 p.
84. L'entretien motivationnel : quelques repères théoriques et quelques exercices pratiques [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-80/l-entretien-motivationnel-quelques-reperes-theoriques-et-quelques-exercices-pratiques>
85. Battu C. La prise en charge nutritionnelle d'un adulte présentant un syndrome métabolique. *Actual Pharm*. 1 juin 2014;53(537):57-60.
86. André ML. L'index glycémique. Jouvence; 2021. 90 p.
87. Guemkam VB, Loe GE, Mawamba AD, Enga JT, Dongho F, Gouado I. Index glycémique de Cucurbita maxima (Courge) cuite a la vapeur, frite et cuite - séchée). 2014;15:6.
88. Fabrique à menus | Manger Bouger | Recettes [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://fam.mangerbouger.fr/recettes?diet=ALL&page=1>
89. Fabrique à menus | Manger Bouger | Maquereaux aux poivrons [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: <https://fam.mangerbouger.fr/recettes/934-maquereaux-aux-poivrons>



90. Les acides gras saturés, insaturés et trans [Internet]. VIDAL. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/lipides-energie/acides-gras-satures-insatures-trans.html>
91. Cholesterol : patient et médecin au coeur de l'action.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: <https://lemedecinduquebec.org/Media/70283/083-092Blaisgervais0401.pdf>
92. Costil V, Létard JC, Guérineau Y, Jégo AS. Conseils alimentaires pour prévenir les risques cardiovasculaires et les troubles lipidiques (cholestérol, triglycérides). *Hegel*. 2014;N° 3(Supp):S14-6.
93. L'essentiel des recommandations alimentaires.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/content/show/1597/file/L%E2%80%99essentiel%20des%20recommandations%20alimentaires.pdf>
94. Bouger M. L'huile de colza, de noix et d'olive [Internet]. Manger Bouger. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/l-essentiel/les-recommandations-sur-l-alimentation-l-activite-physique-et-la-sedentarite/aller-vers/l-huile-de-colza-de-noix-et-d-olive>
95. Morio B, Guy-Grand B. Édulcorants et réduction du sucre. Synthèse du workshop de la SFN en partenariat avec l'International Sweeteners Association (ISA) donné en trois webséries du 02/02 au 23/02/2021. *Cah Nutr Diététique*. 1 juin 2021;56(3):188-93.
96. Pitié-Salpêtrière C. → C. AMOUYAL, F. ANDREELLI. 2012;4.
97. L'aspartame [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/laspartame>
98. Bouger M. Pour varier les goûts et les textures, le fait maison a tout bon [Internet]. Manger Bouger. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/manger-mieux/a-tout-age-et-a-chaque-etape-de-la-vie/jeunes-enfants-de-0-a-3-ans-du-lait-a-la-diversification/pour-varier-les-gouts-et-les-textures-le-fait-maison-a-tout-bon>
99. Julia C. Nutrition: a key issue in health. *Trib Sante*. 2015;49(4):23-8.
100. Bochud M, Burnier M. Sel et risque cardiovasculaire: évidence des études épidémiologiques. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 11 févr 2014 [cité 27 sept 2021];14(07). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2014.01804>
101. Les produits salés et le sel - Manger Bouger [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/l-essentiel/les-recommandations-sur-l-alimentation-l-activite-physique-et-la-sedentarite/reduire/les-produits-sales-et-le-sel>
102. Les fruits et légumes - Manger Bouger [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/l-essentiel/les-recommandations-sur-l-alimentation-l-activite-physique-et-la-sedentarite/augmenter/les-fruits-et-legumes>
103. Les féculents complets - Manger Bouger [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/l-essentiel/les-recommandations-sur-l-alimentation-l-activite-physique-et-la-sedentarite/aller-vers/les-feculents-complets>

104. Les légumes secs (lentilles, haricots, pois chiches...) - Manger Bouger [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/l-essentiel/les-recommandations-sur-l-alimentation-l-activite-physique-et-la-sedentarite/augmenter/les-legumes-secs-lentilles-haricots-pois-chiches>
105. Lecerf JM. Produits laitiers et risque cardio-métabolique. Médecine Mal Métaboliques. 1 déc 2020;14(8):685-91.
106. Les produits laitiers | Manger Bouger [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/Les-recommandations/Aller-vers/Les-produits-laitiers-lait-yaourts-fromage-et-fromage-blanc>
107. Debras C, Srouf B, Chazelas E, Julia C, Kesse-Guyot E, Allès B, et al. Aliments ultra-transformés, maladies chroniques, et mortalité : résultats de la cohorte prospective NutriNet-Santé. Cah Nutr Diététique [Internet]. 5 oct 2021 [cité 25 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007996021001334>
108. Les aliments ultra-transformés (AUT) : comment les repérer et pourquoi moins en manger ? | Manger Bouger [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/Les-recommandations/Les-questions-qu-on-se-pose-tous/Comment-limiter-les-boissons-sucrees-les-aliments-gras-sucre-sales-et-ultra-transformes/Les-aliments-ultra-transformes-AUT-comment-les-reperer-et-pourquoi-moins-en-manger>
109. Alimentation : comment lire les étiquettes nutritionnelles ? [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/particuliers/etiquette-obligations-alimentaire>
110. Alimentation : comment lire les étiquettes nutritionnelles ? [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/particuliers/etiquette-obligations-alimentaire>
111. André ML. Les additifs alimentaires. Éditions Jouvence; 2015. 91 p.
112. Additifs alimentaires : conditions et modalités d'utilisation [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/additifs-alimentaires-conditions-et-modalites-utilisation>
113. Nutrition et santé · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/nutrition-et-sante/>
114. Qu'est-ce que le Nutri-Score ? | Manger Bouger [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/Manger-mieux/Comment-manger-mieux/Comment-comprendre-les-informations-nutritionnelles/Qu-est-ce-que-le-Nutri-Score>
115. Chung AKK, Chua S eng. Effects on prolongation of Bazett's corrected QT interval of seven second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis. J Psychopharmacol Oxf Engl. mai 2011;25(5):646-66.
116. Tréhout M, Dollfus S. L'activité physique chez les patients atteints de schizophrénie : de la neurobiologie aux bénéfices cliniques. L'Encéphale. 1 déc 2018;44(6):538-47.
117. L'Activité Physique Adaptée [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.sfp-apa.fr/activite-physique-adaptee.html>

118. Carré F. Sport sur ordonnance, comment faire ? Presse Médicale. 1 juill 2017;46(7, Part 1):745-50.
119. Bouger M. La Fabrique à menus revient vite [Internet]. Manger Bouger. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/manger-mieux/se-faire-plaisir-en-mangeant-equilibre/la-fabrique-a-menus-revient-vite>

**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je, soussigné (e) Melissa Bellahsene

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21402791

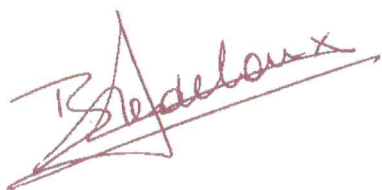
N° Thèse : 54

Nom et Prénom : Bellahsene Melissa

Sujet : Schizophrénie et syndrome métabolique : place du pharmacien d'officine  
dans l'accompagnement des patients

Tours, le : 29/08/2022

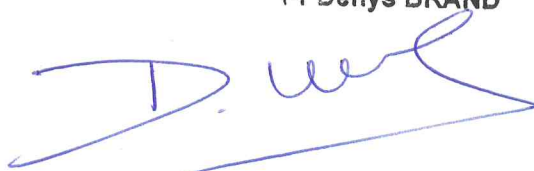
Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :  
Le Doyen**

POUR LE PRÉSIDENT  
et par délégation  
Le directeur de la Faculté

Pr Denys BRAND



<b>NOM, PRENOM de l'étudiant :</b> BELLAHSENE Melissa	<b>N° :</b> 54
<p style="text-align: center;"><b>TITRE DE LA THESE</b></p> <p>Schizophrénie et syndrome métabolique : place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients</p>	
<p style="text-align: center;"><b>RESUME DE LA THESE</b></p> <p>La schizophrénie affecte aujourd'hui 600 000 personnes en France.</p> <p>La prévalence d'anomalies cardiométaboliques telles que le diabète, l'obésité, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies chez les patients atteints de schizophrénie est nettement plus élevée que dans le reste de la population générale. L'ensemble de ces anomalies constitue le syndrome métabolique, responsable d'une réduction de 25 à 30 ans de la durée de vie des patients atteints de schizophrénie par rapport aux sujets sains.</p> <p>Dans le but de prévenir et contrôler ces complications cardiovasculaires, il devient nécessaire d'élaborer des interventions axées sur une hygiène de vie saine, une alimentation équilibrée et de l'exercice physique.</p> <p>Après avoir rappelé ce qu'est la schizophrénie et le syndrome métabolique et tenté d'expliquer le rôle de la maladie psychiatrique et de ses traitements dans le développement de ce syndrome, nous avons, à travers cette thèse, réfléchi aux différents axes d'accompagnement des patients schizophrènes par le pharmacien d'officine, notamment sur le plan hygiéno-diététique. Au-delà des conseils délivrés au comptoir, j'ai imaginé un outil pouvant accompagner le patient au quotidien : une application mobile nommée "SchizApp".</p> <p>SchizApp rappelle aux patients les recommandations nutritionnelles et simplifie la préparation des repas au quotidien. Elle permet également d'encourager la réalisation d'exercices physiques simples à domicile grâce à des vidéos. Enfin, elle assure au patient un suivi régulier du poids et facilite la prise de contact avec les professionnels de santé.</p> <p>Le pharmacien d'officine, de par son accessibilité et sa disponibilité peut ainsi facilement mettre à disposition l'application aux patients en plus des explications et conseils adaptés.</p>	
<p><b>MOTS CLES SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUES PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY</b></p> <p>Schizophrénie – Syndrome métabolique – Règles hygiéno-diététiques – Pharmacien d'officine – Application mobile</p>	
<p style="text-align: center;"><b><u>JURY :</u></b></p> <p><b>PRESIDENT :</b> Mme MAUPOIL Véronique, Professeur, Faculté de pharmacie - Tours</p> <p><b>MEMBRES :</b></p> <p>M. BREDELOUX Pierre, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de pharmacie - Tours</p> <p>Mme CHATEAU Elodie, diététicienne nutritionniste - préparatrice en pharmacie – Tours</p> <p>M. FERNANDEZ Benoît, titulaire, pharmacien d'officine – Amboise</p> <p>Mme SCHNEIDER Clémence, adjointe, pharmacien d'officine - Tours</p>	
<p><b>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE :</b> 29 août 2022 à la faculté de pharmacie de Tours</p>	