

# Risques vasculaires et métaboliques dans la schizophrénie

*Vascular and metabolic risks in schizophrenia*

T. Charpeaud\*, L. Samalin\*, P.M. Llorca\*



T. Charpeaud

**M**algré les progrès croissants de la recherche, la schizophrénie reste toujours l'une des maladies mentales parmi les plus graves, notamment en termes de pronostic fonctionnel, mais également d'espérance de vie globale. On estime ainsi que les sujets souffrant de schizophrénie décèdent en moyenne 12 à 15 ans plus tôt que la population standard (1). Cette surmortalité s'explique en grande partie par le nombre élevé de morts violentes et de suicides au sein de cette population, mais aussi par une surreprésentation des causes métaboliques (dyslipidémie, diabète, obésité) et cardiovasculaires (CV) de décès (2). Ces dernières ne peuvent se résumer aux aspects iatrogènes – principalement liés aux antipsychotiques de seconde génération (AP2G) – et d'autres facteurs, notamment propres à la maladie, sont en cause.

Après avoir présenté les aspects épidémiologiques de cette surmortalité, nous en étudierons les causes, en nous focalisant sur les raisons de l'élévation des risques métaboliques et vasculaires chez les patients souffrant de schizophrénie.

## Données épidémiologiques

### Aspects généraux

La prévalence de la schizophrénie, vie entière, est évaluée entre 0,30 et 0,66 % (1). Son incidence, quant à elle, est estimée entre 10,2 et 22,0 par 100 000 personnes-années (1). Le taux de mortalité chez les patients souffrant de schizophrénie est 2 à 3 fois plus élevé que celui observé dans la population générale. Le ratio standardisé de mortalité (*Stan-*

*dardized Mortality Ratio* [SMR]) – nombre de décès observés/nombre de décès attendus – est estimé entre 1,59 et 2,98 (3). Les 2/3 de cette surmortalité sont liés à des causes "naturelles", métaboliques et cardiovasculaires (3). Le SMR lié aux causes "naturelles" est évalué à 2,32 (4). Ces données rendent compte d'un problème important en termes de santé publique et de probables insuffisances relatives à la prévention de ces troubles dans cette population. Concernant la mortalité par suicide, les chiffres sont également très discriminants, avec un SMR lié aux morts violentes de 11,7 chez l'homme, et de 9,9 chez la femme, selon U. Osby et al. (2). Le taux de suicide est 8,5 fois plus élevé chez les patients schizophrènes que dans la population générale (5).

### Obésité et schizophrénie

L'obésité est un problème de santé publique croissant dans les pays industrialisés et elle l'est encore plus parmi les sujets souffrant de schizophrénie. Ainsi, 42 % des patients schizophrènes ont un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 27 kg/m<sup>2</sup>, soit presque 2 fois plus que pour la population générale (6), et le sexe féminin apparaît plus sévèrement touché (7). Le syndrome métabolique, qui représente un fort facteur de risque CV et qui associe élévation du périmètre abdominal, augmentation du taux de triglycérides, faible taux d'HDL cholestérol, hypertension artérielle (HTA) et élévation de la glycémie à jeun, est également très largement surreprésenté dans cette population, avec un taux de 40 à 60 % chez les patients souffrant de schizophrénie, contre 27 % en population générale (8).

\* Service de psychiatrie de l'adulte B, CHU de Clermont-Ferrand.

# Résumé

La schizophrénie est fortement corrélée à un risque cardiovasculaire et métabolique accru, à l'origine d'une surmortalité – avec les morts violentes – par rapport à la population générale. Les causes de cet accroissement du risque sont multiples et ne peuvent se résumer, comme parfois évoqué, au seul effet des médicaments antipsychotiques. On dénombre ainsi des facteurs liés à la maladie elle-même (insulinorésistance, importance de la symptomatologie négative, etc.), au mode de vie (sédentarité, tabagisme, régime alimentaire et consommation de substances psychoactives), mais aussi à des caractéristiques d'organisation sociale (liées notamment à un accès aux soins plus difficile). Le risque vasculaire et métabolique élevé associé à la schizophrénie s'avère être un réel problème de santé publique, pour lequel des programmes de prise en charge spécifiques doivent être mis en place.

## Mots-clés

Schizophrénie  
Mortalité  
Risque métabolique  
Risque vasculaire

### Risque cardiovasculaire et schizophrénie

Le risque cardiovasculaire est également particulièrement augmenté chez les patients souffrant de schizophrénie. Chez ces derniers, 40 à 45 % des décès naturels sont d'origine cardiaque, alors qu'ils ne représentent que 10 % dans la population générale (9). Parmi les pathologies CV, il convient de distinguer l'HTA, dont la fréquence serait plus faible dans la population atteinte de schizophrénie que dans la population générale (10). Cette donnée est cependant à prendre avec précaution, car l'effet hypotenseur de certains traitements antipsychotiques peut expliquer cette différence de fréquence. Quant à la pathologie coronarienne, elle affiche sans surprise des chiffres inquiétants chez les sujets souffrant de schizophrénie, en comparaison de ceux concernant la population générale. Ainsi, le risque moyen sur 10 ans de développer une maladie coronarienne est estimé à 10,5 % chez l'homme schizophrène et à 7 % chez la femme schizophrène, soit environ 1,6 fois plus que dans la population générale (11).

Au regard de ces chiffres, la schizophrénie paraît extrêmement corrélée, de manière péjorative, à une mortalité d'origine CV et métabolique. L'hypothèse iatrogène, bien documentée, n'est pas la seule à expliquer ces données. De nombreux travaux ont en effet identifié plusieurs facteurs (liés à la maladie elle-même, au mode de vie, etc.), indépendants du traitement utilisé et à l'origine de cet excès de risque. Il est clair cependant que l'apparition des AP2G s'est accompagnée d'une augmentation majeure de la prévalence du diabète de type 2 et du syndrome métabolique chez les sujets souffrant de schizophrénie (12). La prescription de ces traitements majore ainsi l'excès de risques CV et métaboliques, déjà présents avant leur utilisation.

### Facteurs impliqués dans l'excès de risques métaboliques et vasculaires

Comme nous avons commencé à l'évoquer, l'élévation des risques métaboliques et vasculaires dans la population de sujets souffrant de schizophrénie est

plurifactorielle. L'objet de ce chapitre est de préciser quels sont ces facteurs.

### Facteurs liés à la maladie

Une revue de la littérature (12) met en évidence l'existence d'une prédisposition vis-à-vis du risque métabolique, chez le sujet schizophrène, de manière indépendante des facteurs de risque environnementaux (traitements, mode de vie, etc). Plusieurs travaux ont ainsi établi un faisceau d'arguments chez les sujets schizophrènes non traités : diminution de la sensibilité à l'insuline, intolérance au glucose, taux plus élevé d'insuline et de cortisol à jeun alors que le taux d'IGF-1 (*Insulin Growth Factor*) est plus bas, résistance hépatique à l'insuline à l'origine d'une moins bonne régulation de la néoglucogenèse, etc. Les données actuelles concordent donc pour établir l'existence d'une insulinorésistance chez les patients schizophrènes naïfs de tout traitement antipsychotique. Les raisons en sont encore incertaines. Des aspects génétiques sont très probablement en cause. L'avancée de la recherche sur ce point, conjuguée aux progrès dans le domaine pharmacogénétique, représente un enjeu important.

Les données concernant le risque cardiaque sont en faveur d'une dysfonction du système nerveux autonome, à l'origine d'une hypoactivité parasympathique et d'une plus faible variabilité du rythme cardiaque chez les sujets souffrant de psychose (9). Il s'agit d'un facteur prédictif de tachycardies ventriculaires et de morts subites. La diminution de l'activité vagale a notamment pu être démontrée sur une série de 30 patients schizophrènes, naïfs de tout traitement antipsychotique, par comparaison avec 30 sujets témoins (13). Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer la suppression de l'activité parasympathique, qui reste cependant encore très partiellement connue. L'hypothèse d'une hypoactivité hémisphérique gauche chez le sujet schizophrène est très débattue, alors que celle d'une dysrégulation de systèmes cortico-sous-corticaux, impliquant l'amygdale et le cortex préfrontal, à l'origine d'une altération de la modulation du système nerveux autonome, paraît plausible (13, 14).

### Summary

*Schizophrenia is highly correlated with an excess of cardiovascular and metabolic risks which are, with violent deaths, the cause of an excess mortality compared with the general population. The causes of this excessive risk are multiple and can not be summed up to the effect of antipsychotic drugs. There are as well factors related to the disease itself (insulin resistance, the importance of negative symptoms, etc.), lifestyle (physical inactivity, smoking, dietary habits and consumption of psychoactive substances), and characteristics of social organization (related in particular to poorer access to care). The excess of vascular and metabolic risks in schizophrenia appears to be a real public health problem, for which programs specific care must be established.*

### Keywords

Schizophrenia  
Mortality  
Metabolic risk  
Vascular risk

Il convient également de souligner que la symptomatologie psychiatrique elle-même n'est pas neutre dans l'excès de risque vasculaire et métabolique. En effet, l'importance des symptômes positifs nuit probablement à la prise en compte de ce risque par le patient. Et l'importance des symptômes négatifs et des altérations cognitives diminue la capacité du sujet à faire appel aux professionnels de santé et à prendre en compte ces problèmes (10).

Enfin, citons le débat en cours, concernant le parallèle fait par certains auteurs entre schizophrénie et progeria. Cette hypothèse audacieuse n'est pourtant pas dépourvue d'arguments. Les anomalies métaboliques (diabète) et vasculaires (augmentation de la différence entre la pression artérielle [PA] systolique et la PA diastolique) – tout comme le déclin cognitif – seraient sous-tendues par un processus de vieillissement accéléré, commun aux 2 pathologies (15). Plusieurs facteurs de risque sont également communs aux 2 maladies, tels qu'un âge paternel élevé, un faible poids de naissance, le jeûne prénatal de la mère, la présence d'un stress maternel durant le troisième trimestre de la grossesse, la moindre concentration d'IGF-1, etc. À l'heure actuelle, ces données restent au stade de l'hypothèse.

## Facteurs liés au mode de vie

Leur importance est considérable dans le déterminisme des risques métaboliques et vasculaires. Ce sont probablement aussi ceux pour lesquels une action, notamment de prévention, en pratique courante semble la plus aisée à mettre en place (16). Parmi ces facteurs, citons tout d'abord les particularités du régime alimentaire, qui associe chez les sujets souffrant de schizophrénie une faible consommation de fibres et une surconsommation d'aliments riches en graisse. Le tabagisme, dont la prévalence chez les patients schizophrènes est supérieure à celle de la population générale, est également un élément capital. Les raisons de cette surconsommation de tabac ne sont pas élucidées, mais l'impact du tabac sur les fonctions cognitives est une piste à ne probablement pas négliger (16). Il convient également d'ajouter les comorbidités addictives et les abus en substances psychoactives, notamment en alcool. La sédentarité, le manque d'activité physique sont d'autres facteurs qui expliquent l'excès de risque métabolique et vasculaire chez les patients souffrant de schizophrénie (17). Le mode de vie sédentaire est surreprésenté chez ces sujets, par rapport à la population générale, et leur dépense énergétique est

estimée être inférieure de 20 % au minimum recommandé par *The American Heart Association* (18). Les raisons du manque d'exercice physique sont multiples, on peut incriminer le rôle des traitements sédatifs, le manque de motivation, l'importance des symptômes négatifs, etc. (16, 17).

Tous ces facteurs de risque doivent être bien connus du psychiatre, et faire l'objet de prises en charge spécifiques afin de réduire au mieux les risques CV et métaboliques chez ces patients (17).

## Facteurs liés au système de santé et facteurs sociaux

Leur mise en évidence a fait l'objet d'une étude comparant l'évaluation du risque CV en médecine générale, entre des patients souffrant de schizophrénie et des sujets contrôles (19). Les résultats retrouvent un nombre plus élevé de consultations annuelles pour les premiers, soit 1,8 fois plus que pour les seconds. Cependant, malgré des contacts médicaux plus fréquents, la perception de l'intérêt de l'évaluation du risque CV s'avère inférieure chez les sujets souffrant de schizophrénie. Le rôle de la maladie et celui des altérations cognitives qui lui sont liées sont des éléments explicatifs. Ajoutons également l'isolement social et l'exclusion qui écartent du système de santé "classique" un certain nombre de patients schizophrènes.

Les risques métaboliques et CV sont moins souvent diagnostiqués et traités chez les sujets souffrant de schizophrénie. Les maladies chroniques telles que l'HTA, les dyslipidémies et le diabète seraient ainsi sous-diagnostiquées pour 30 % d'entre elles, et sous-traitées pour 80 % (20). La faible connaissance des praticiens vis-à-vis de ces comorbidités organiques mais aussi des effets indésirables métaboliques des traitements antipsychotiques explique au moins en partie ces données (20). Plus globalement, il a été montré que les patients souffrant de schizophrénie bénéficiaient de manière moins fréquente que la population générale des stratégies thérapeutiques visant à lutter contre les risques CV et métaboliques. Les données issues des États-Unis (étude CATIE) [21] sont comparables aux données européennes. À titre d'exemple, sur une cohorte européenne de 2 463 patients (étude METEOR), les résultats étaient particulièrement éloquentes, avec des taux de patients sans traitement adapté à leur pathologie organique estimés à 70 % pour ceux ayant une dyslipidémie, à 39 % pour les patients hypertendus et, enfin, à 26 % pour ceux présentant une hyperglycémie (22). Un

autre exemple frappant est celui des chances de bénéficier d'une stratégie de revascularisation en cas de maladie coronarienne. D'après D.M. Lawrence et al. (23), elles sont inférieures chez les sujets souffrant de schizophrénie par rapport à la population générale (odds-ratio [OR] de 0,31 pour les hommes et de 0,34 pour les femmes).

Enfin, les patients souffrant de schizophrénie, hospitalisés en service de médecine ou de chirurgie, ont plus de risques que la population générale de développer des complications médicales. Une étude comparant 1 746 sujets présentant un diagnostic de schizophrénie, hospitalisés en service de médecine ou de chirurgie, à 732 158 patients ne présentant pas ce diagnostic (24) a montré chez les premiers un taux supérieur d'infections nosocomiales (OR = 2,49), de détresses respiratoires postopératoires (OR = 2,08), de thromboses veineuses profondes (OR = 1,96) et de septicémies postopératoires (OR = 2,29). La durée médiane d'hospitalisation était augmentée de 10 jours dans le groupe de sujets au diagnostic de schizophrénie.

## Conclusion

L'excès de risque métabolique et vasculaire chez les patients souffrant de schizophrénie est à l'origine d'une surmortalité précoce. Les causes sont

multiples, liées à la maladie elle-même, au mode de vie des patients et à des facteurs d'organisation sociale. La méconnaissance de ce problème par les praticiens entraîne aussi une prise en charge non optimale, aussi bien sur le plan préventif que sur le plan curatif. Pourtant, l'intérêt d'une surveillance régulière, clinique et biologique de ces paramètres est majeur. Outre le fait d'agir directement sur les facteurs de risque, leur prise en compte permet une relation thérapeutique plus fructueuse, une meilleure observance et donc un meilleur contrôle de la symptomatologie psychotique (16). Les facteurs de risque liés au mode de vie (sédentarité, régime alimentaire, tabagisme) sont un levier d'action particulièrement intéressant sur le plan préventif. Des prises en charge particulières promouvant un exercice physique régulier et le respect de règles hygiéno-diététiques doivent se développer en pratique courante (12).

En raison de leurs effets indésirables, la prescription des traitements antipsychotiques majore le risque CV et métabolique. Cet élément doit être pris en compte dans la décision thérapeutique, et des recommandations en ce sens ont été établies afin d'adapter le traitement non seulement à la symptomatologie psychiatrique, mais aussi à ses conséquences CV et métaboliques (25). En pratique courante, l'application de ces recommandations doit passer par une meilleure collaboration entre les psychiatres et les médecins somaticiens. ■

## Références bibliographiques

1. Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009;374:635-45.
2. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparén P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21-8.
3. Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoeconomol Drug Saf* 2007;16:1308-12.
4. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212-7.
5. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;170:205-28.
6. McCreddie R, Macdonald E, Blacklock C et al. Dietary intake of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland: case-control study. *BMJ* 1998;317:784-5.
7. Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
8. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
9. Jindal R, MacKenzie EM, Baker GB, Yeragani VK. Cardiac risk and schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30:393-5.
10. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:317-33.
11. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212-7.
12. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:4-14.
13. Bär KJ, Letsch A, Jochum T, Wagner G, Greiner W, Sauer H. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2005;39:519-27.
14. Williams LM, Das P, Harris AW et al. Dysregulation of arousal and amygdala-prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:480-9.
15. Kirkpatrick B, Messias E, Harvey PD, Fernandez-Egea E, Bowie CR. Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? *Schizophr Bull* 2008;34:1024-32.
16. Llorca PM. Monitoring patients to improve physical health and treatment outcome. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(Suppl 3):S140-5.
17. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: A review. *World Psychiatry* 2009;8:15-22.
18. Vancampfort D, Knapen J, Probst M et al. Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;177:271-9.
19. Osborn DP, King MB, Nazareth I. Participation in screening for cardiovascular risk by people with schizophrenia or similar mental illnesses: cross sectional study in general practice. *BMJ* 2003;326:1122-3.
20. Oud MJ, Meyboom-de Jong B. Somatic diseases in patients with schizophrenia in general practice: their prevalence and health care. *BMC Fam Pract* 2009;10:32.
21. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* 2006;86:15-22.
22. De Hert M, Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T. Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: The METEOR Study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(Suppl. 4):S444.
23. Lawrence DM, Holman CD, Jablensky AV, Hobbs MS. Death rate from ischaemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980-1998. *Br J Psychiatry* 2003;182:31-6.
24. Daumit GL, Pronovost PJ, Anthony CB, Guallar E, Steinwachs DM, Ford DE. Adverse events during medical and surgical hospitalizations for persons with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:267-72.
25. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;24:412-24.