

Recommandation du Département de Psychiatrie pour adultes

SUIVI DES EFFETS INDESIRABLES (NOTAMMENT METABOLIQUES) LORS DE TRAITEMENT PAR DES PSYCHOTROPES CHEZ L'ADULTE.

Généralités

Sous traitement psychotrope, en particulier les antipsychotiques atypiques et certains antidépresseurs ou thymorégulateurs, le suivi régulier des effets indésirables, en particulier métaboliques, est nécessaire. Ce document, basé en partie sur des recommandations internationales (1, 2), résume la prise en charge chez l'adulte. Un document spécifique pour les patients pédiatriques, ainsi que d'autres documents en lien avec la psychopharmacologie sont disponibles sur notre site internet www.chuv.ch/uppc.

Liste non-exhaustive des psychotropes à risque d'effets indésirables métaboliques

Antipsychotiques atypiques :	Antipsychotiques classiques :	Antidépresseurs tricycliques :
Amisulpride	Chlorprothixène	Amitriptyline
Aripiprazole	Clotiapine	Clomipramine
Asénapine	Flupentixol	Nortriptyline
Brexpiprazole	Halopéridol	Trimipramine
Cariprazine	Lévomépromazine	
Clozapine	Pipampérone	
Lurasidone	Promazine	
Olanzapine	Sulpiride	
Palipéridone	Zuclopenthixol	
Quétiapine		
Rispéridone		
Sertindole		
Stabilisateurs de l'humeur :	Antidépresseurs :	Anxiolytiques :
Carbamazépine	Mirtazapine	Prégabaline
Lithium	Miansérine	
Valproate		

Suivi des paramètres métaboliques

La grille ci-dessous propose un schéma de suivi à utiliser lors de l'instauration d'un nouveau traitement chez l'adulte ou lors de changement d'un psychotrope concerné à un autre. Un changement entre 2 traitements dans un court intervalle (<1 mois) ne nécessite pas une nouvelle évaluation initiale.

Après la 1^{ère} année, si les valeurs sont stables et dans les normes, les contrôles vont s'effectuer environ 1x/an.

		Historique familial et personnel (a)	Poids, IMC (b)	Tour de taille	Tension artérielle	HbA1c (c)	Profil lipidique à jeun (d)
1 ^e année	Avant ttt	X	X	X	X	X	X
	1 mois		X	X			X
	2 mois		X	X			
	3 mois		X	X	X	X	X
	6 mois		X	X			
	1 an	X	X	X	X	X	X
1 x/an		X	X	X	X	X	X

(a) historique familial et personnel sur : obésité, diabète, dyslipidémie, hypertension ou problèmes cardiovasculaires, consommation de tabac, (b) IMC = indice de masse corporelle = poids (en kg) / taille² (en m²), (c) L'hémoglobine glyquée (reflète la glycémie moyenne sur les 2-3 mois et donc n'est pas influencée par la prise alimentaire juste avant la prise de sang) peut être remplacée par une glycémie à jeun. Cette dernière nécessite cependant une analyse supplémentaire à 1 mois de traitement. (d) Profil lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides.

Après discussion avec le médecin généraliste de référence, des contrôles plus fréquents par rapport à la grille proposée, sont à prévoir selon :

- L'état clinique du patient et/ou présence de facteurs de risques cardiovasculaires
- Les résultats des contrôles (c.-à-d. variation pondérale, hyperlipidémie, hypertension etc.)
- Lors d'associations médicamenteuses (y.c. somatique) à risque d'effets indésirables métaboliques

Introduction d'un premier antipsychotique et prédiction du risque de syndrome métabolique

Chez tous les patients, le choix d'un 1^{er} traitement antipsychotique (voir également document « Premier épisode psychotique - Choix de l'antipsychotique ») doit prendre en compte les effets indésirables métaboliques du traitement ainsi que les risques cardiovasculaires du patient (poids, équilibre glycémique et profil lipidique) conjointement aux effets thérapeutiques recherchés. En considérant les paramètres individuels avant introduction du traitement, il est possible d'estimer le risque de développer un syndrome métabolique chez des patients âgés de 16 à 35 ans en utilisant l'outil en ligne suivant (3) : <https://psymetric.shinyapps.io/psymetric>.

Le syndrome métabolique étant un facteur de risque important pour certaines pathologies ou événements cardiovasculaires tels que le diabète de type 2 ou l'accident vasculaire cérébral, l'outil ci-dessus permet d'identifier les facteurs de risques modifiables (par ex. fumée, poids ou choix de l'antipsychotique) afin de mettre en place des stratégies pour limiter ce risque.

Syndrome métabolique : présence d'au moins 3 des éléments suivants (selon NCEP) (4) :

Tour de taille	Femmes > 80 cm	Hommes: > 94 cm
Triglycérides	Femmes ≥ 1.7 mmol/L	Hommes : > 1.82 mmol/L
Cholestérol HDL	Femmes < 1.3 mmol/L	Hommes < 1.0 mmol/L
Tension artérielle	≥ 130 / 85 mmHg	
Glycémie (à jeun)	≥ 6.1 mmol/L	

NB. Le seuil de tour de taille varie selon les ethnies, la valeur ci-dessus est définie pour les Européens.

Autres facteurs de risques cardiovasculaires et propositions de prise en charge

Une **augmentation de $\geq 5\%$ du poids initial et/ou une modification des paramètres lipidiques de $\geq 5\%$ après un mois de traitement (5, 6) et/ou des altérations significatives et durables de la glycémie et/ou tension artérielle** doivent conduire (si pas déjà effectuée) à la mise en place de mesures d'hygiène de vie (activité physique, alimentation, consultation diététique, style de vie (sommeil, consommation de tabac et d'alcool notamment)) incluant des objectifs quantifiables définis dans le temps. Si ces objectifs ne sont pas atteints, il est fortement conseillé d'évaluer la possibilité d'un changement de psychotrope selon la balance risques/bénéfices tant somatique que psychiatrique (7).

Les effets indésirables métaboliques ne sont pas considérés comme étant dose dépendant, bien que des associations statistiquement significatives, avec une très faible taille d'effet soient rapportés (8-10). Par conséquent, il n'est pas recommandé de diminuer la dose, le risque de perdre l'effet thérapeutique du traitement étant trop important par rapport à un éventuel bénéfice sur ces effets indésirables. A noter que la prescription *off-label* de faibles doses de quétiapine (≤ 50 mg/j), essentiellement à visée sédatif / anxiolytique est également associée à un risque augmenté de mortalité cardiovasculaire (11). Dans un contexte de troubles du sommeil, d'autres mesures pharmacologiques et non pharmacologiques décrites dans le document Traitement de l'insomnie, par quoi commencer ?, devraient être envisagées (12).

L'utilisation de traitements à visée anorexigène tels que la metformine ou les analogues du GLP-1 (par ex. liraglutide/sémaglutide) n'est pas recommandée en première intention. Ces traitements ne devraient être initiés qu'après l'échec des mesures non pharmacologiques et pharmacologiques (switch en faveur d'un autre antipsychotique)(13).

Il est à rappeler que l'usage de la metformine à visée anorexigène est **hors indication** en Suisse chez le patient non diabétique.

La prescription d'analogues du GLP-1 (liraglutide/sémaglutide) à visée anorexigène est indiquée auprès de Swissmedic uniquement chez les patients avec un IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² associée à de comorbidités liées au poids (par ex. prédiabète ou diabète de type 2, hypertension artérielle ou dyslipidémie). Néanmoins, l'OFSP fixe un seuil d'IMC ≥ 35 kg/m² et ≥ 28 kg/m² respectivement comme critère de prise en charge par l'assurance maladie obligatoire. De plus, ce traitement doit être prescrit par un médecin spécialiste FMH en endocrinologie/diabétologie et nécessite l'évaluation et l'accord du médecin conseil. Finalement, le patient est dans l'obligation d'adhérer à un suivi médical documentant, par ex. un régime alimentaire avec un déficit de 500 kcal/jour ou des conseils diététiques d'accompagnement. Des objectifs de perte pondérale ($>5\%$, $>7\%$ selon l'IMC initial) doivent également être documentés et atteints après 16 semaines de traitement, puis tous les 6 mois (traitement pris en charge sur une durée maximale de 3 ans).

De manière générale, l'initiation d'un traitement à visée anorexigène, devrait être discutée de façon interdisciplinaire, incluant le médecin spécialiste et le suivi diététique. Sur le plan psychiatrique, il peut également s'avérer pertinent de détecter la présence de troubles du comportement alimentaire et apprécier la stabilité psychique du patient afin d'identifier le moment opportun pour débiter le traitement.

Un **IMC** de 25 à 30 kg/m² est synonyme de surpoids, ≥ 30 kg/m² d'obésité de classe I selon OMS, ≥ 35 kg/m² d'obésité de classe II et ≥ 40 d'obésité de classe III. Lors d'un **IMC ≥ 25** ou lors d'un **périmètre abdominal > 80 cm (femme) ou > 94 cm (homme)**, des mesures d'hygiène de vie ainsi qu'une consultation somatique sont recommandées afin de perdre du poids.

En cas d'hypertension, des changements d'hygiène de vie, tels que la perte de poids, un régime pauvre en sel et l'arrêt du tabac devraient être proposés avant d'envisager la prescription d'un antihypertenseur. Les **fumeurs** devraient être encouragés à arrêter de fumer, si possible dans le cadre d'un programme de soutien motivationnel, avec un substitut nicotinique ou avec un autre adjuvant thérapeutique. Chez les patients traités par la clozapine ou l'olanzapine, le tabagisme (par le biais des hydrocarbures aromatiques polycycliques produits lors de la combustion du tabac) peut fortement baisser les taux de ces médicaments par induction enzymatique. A l'arrêt du tabac, un surdosage médicamenteux peut se produire, il est donc impératif d'adapter les doses de clozapine ou d'olanzapine avec si possible une mesure du taux sanguin avant et, à intervalle régulier, après l'arrêt du tabac (14).

Lorsque les paramètres métaboliques dépassent les valeurs limites suivante chez un patient sans antécédents, la mise en place d'un **suivi somatique et/ou d'un traitement** devrait être discutée de façon **interdisciplinaire** avec le médecin généraliste ou spécialiste (15) :

- a. Si tension > 140/90 mmHg,
- b. Si taux de cholestérol total > 5mmol/L et LDL > 3mmol/L
- c. Si IMC \geq 28 kg/m² en présence prédiabète, dyslipidémie ou hypertension artérielle
- d. Si IMC \geq 35 kg/m²

Monitoring d'autres effets indésirables et mesure du taux sanguin de psychotrope

Des contrôles de la **formule sanguine complète** et de la fonction hépatique peuvent être nécessaires dans des cas particuliers (par ex. clozapine: risque d'agranulocytose, voir également document « Recommandations pour l'introduction et surveillance hématologique lors d'un traitement de clozapine »).

Un contrôle de la prolactine est à effectuer lorsque des symptômes cliniques d'une hyperprolactinémie sont présents (troubles sexuels, altérations du cycle, gynécomastie ou galactorrhée sous antipsychotiques). Une **élévation de la prolactine** associée à ces symptômes n'exclut pas d'autres causes d'hyperprolactinémie (adénome). Il est conseillé de préciser l'origine d'une telle élévation et d'évaluer l'indication à changer d'antipsychotique si ce dernier en est la cause.

Un contrôle **ECG** (voir également document « Suivi ECG des patients hospitalisés en psychiatrie adulte ») est obligatoire pour certains psychotropes associés à un risque significatif de prolongation de l'intervalle QT (chez tous les patients pour le sertindole et chez les patients à risque pour la méthadone et le citalopram) et recommandé pour d'autres psychotropes (ex. pour l'halopéridol ou chez les patients à risque pour l'escitalopram). En cas d'intervalle QTc prolongé (>450 msec chez les hommes, >470 msec chez les femmes), considérer l'avis d'un interniste ou cardiologue.

Le **TDM** (Therapeutic Drug Monitoring) ou mesure du taux sanguin de la médication est fortement recommandé en cas de non-réponse, en présence d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses. De plus amples informations sont disponibles dans le document « Monitoring thérapeutique des psychotropes ». A noter que le TDM est obligatoire lors de l'introduction et durant un traitement de lithium (voir également document « Suivi des paramètres cliniques et de laboratoire lors d'un traitement au lithium »).

Rédigé par F. Vandenberghe, (UPPC) en collaboration avec C. Grandjean, C. Dubath, N. Ansermot, S. Crettol Wavre, CB Eap (UPPC), F. Johanna, L. Favre (EDMXOBE).

Ce document est à usage interne, il est susceptible d'être réactualisé régulièrement, son usage externe n'engage en rien la responsabilité du CHUV.

Références

1. 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(6):412-24.
2. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2018;17(3):341-56.
3. Perry BI, Vandenberghe F, Garrido-Torres N, Osimo EF, Piras M, Vazquez-Bourgon J, et al. The psychosis metabolic risk calculator (PsyMetRiC) for young people with psychosis: International external validation and site-specific recalibration in two independent European samples. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;22:100493.
4. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
5. Vandenberghe F, Gholam-Rezaee M, Saigi-Morgui N, Delacretaz A, Choong E, Solida-Tozzi A, et al. Importance of early weight changes to predict long-term weight gain during psychotropic drug treatment. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(11):e1417-23.
6. Delacretaz A, Vandenberghe F, Gholam-Rezaee M, Saigi Morgui N, Glatard A, Thonney J, et al. Early changes of blood lipid levels during psychotropic drug treatment as predictors of long-term lipid changes and of new onset dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2018;12(1):219-29.
7. Piras M, Ranjbar S, Laaboub N, Grosu C, Gamma F, Plessen KJ, et al. Evolutions of Metabolic Parameters Following Switches of Psychotropic Drugs: A Longitudinal Cohort Study. *Schizophr Bull*. 2022.
8. Dubath C, Piras M, Gholam M, Laaboub N, Grosu C, Sentissi O, et al. Effect of Quetiapine, from Low to High Dose, on Weight and Metabolic Traits: Results from a Prospective Cohort Study. *Pharmacopsychiatry*. 2021;54(6):279-86.
9. Piras M, Dubath C, Gholam M, Laaboub N, Grosu C, Gamma F, et al. Daily Dose Effects of Risperidone on Weight and Other Metabolic Parameters: A Prospective Cohort Study. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(4).
10. Schoretsanitis G, Dubath C, Grosu C, Piras M, Laaboub N, Ranjbar S, et al. Olanzapine-associated dose-dependent alterations for weight and metabolic parameters in a prospective cohort. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022;130(4):531-41.
11. Højlund M, Andersen K, Ernst MT, Correll CU, Hallas J. Use of low-dose quetiapine increases the risk of major adverse cardiovascular events: results from a nationwide active comparator-controlled cohort study. *World Psychiatry*. 2022;21(3):444-51.
12. Grandjean C, Crettol Wavre S, Ansermot N, Vandenberghe F, Sibailly G, Eap CB. [Treatment of insomnia, with what to start ?]. *Rev Med Suisse*. 2021;17(737):890-7.
13. Frantz J, Favre L, Vandenberghe F. [Does liraglutide have a place in psychiatry ?]. *Rev Med Suisse*. 2022;18(774):522-6.
14. Dobrinas M, Cornuz J, Kohler Serra M, Puhl M, Eap CB. [Genetic aspects of smoking and impact on clinical care]. *Rev Med Suisse*. 2009;5(210):1463-7.
15. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(2):596-601.