

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023

N° : 145

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Diplôme d'Études Spécialisées (DES) de psychiatrie

PAR
Ozanne DE ANDRADE-BINDEL
Née le 08/01/1996 à Strasbourg (67)

Gestion pharmacologique de la prise de poids sous antipsychotiques chez les patients
atteints de troubles du spectre de la schizophrénie : revue systématique de la
littérature et recommandations cliniques

Président de thèse : Monsieur le Professeur Fabrice BERNA

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Benoît SCHORR



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition SEPTEMBRE 2022
Année universitaire 2022-2023

- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Première Vice Doyenne de la Faculté**
- **Doyens honoraires :** (1983-1989)
(1989-1994)
(1994-2001)
(2001-2011)
- **Chargé de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

M. DENEKEN Michel
M. SIBILIA Jean
Mme CHARLOUX Anne
M. MANTZ Jean-Marie
M. VINCENDON Guy
M. GERLINGER Pierre
M. LUCES Bertrand
M. VICENTE Gilbert
M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique
DOLLFUS Héléne Génétique clinique

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPô	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales -Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier	RPô NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé/ Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRPô NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Haute-pierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TRANCHANT Christine	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Cspi : Chef de service par intérim - CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépto-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BENOTMANE Iliès		• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme BRU Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DELHORME Jean-Baptiste		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		• Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme PORTER Louise		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
---------------------------	---	-----	---

B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
M. DILLESEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pre Ass. DUMAS Claire
Pr Ass. GRIES Jean-Luc
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne
Pr Ass. GUILLOU Philippe
Pr Ass. HILD Philippe
Pr Ass. ROUGERIE Fabien

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette
Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé
Dr GIACOMINI Antoine
Dr HOLLANDER David
Dre SANSELME Anne-Elisabeth
Dr SCHMITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr DEMARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Haute pierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute pierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - GRUCKER Daniel (Physique biologique)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
 - MULLER André (Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur)
 - ROUL Gérald (Cardiologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUFOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	STEIB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

ICANS - Institut de CANcérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 68 76 67 67

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Au Professeur Fabrice BERNA

Tu me fais l'honneur de présider ce jury de thèse, je t'en remercie. L'enseignement est un art dans lequel tu t'illustres avec une passion et une bienveillance qui m'ont grandement inspirée. Merci de nous inviter à considérer la psychiatrie et la médecine sous un prisme singulier, empreint de rigueur, d'engagement et d'humanisme, de nous encourager à les exercer de la façon qui nous correspond et de nous amener à toujours cheminer.

Au Docteur Benoît SCHORR

Je te remercie de tout cœur non seulement d'avoir accepté de diriger ce travail mais de t'y être engagé avec patience et grande bienveillance. C'est un honneur et un plaisir de travailler, d'apprendre et de progresser à tes côtés ; le mot « soin » révélant son sens et sa profondeur.

Au Docteur Jacqueline SCHOLTKA

Je te remercie de me faire l'honneur de prendre part à ce jury de thèse et de juger mon travail. Merci pour tes enseignements, ta patience et ta gentillesse qui adoucissent tout en le structurant le quotidien d'un service exigeant et souvent très prenant.

Au Docteur Thibault BAHOUGNE

Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et de juger mon travail. Ta volonté de transmettre, ta pédagogie, ta patience et ta disponibilité en toutes circonstances ont conféré tout son sens à mon semestre en endocrinologie-diabétologie. J'ai été ravie de travailler et d'apprendre à tes côtés. Tes précieux conseils me suivent encore aujourd'hui, dans une pratique pourtant bien différente de la médecine...

Au Docteur Laurent MEYER

Je vous remercie de me faire l'honneur de prendre part à mon jury de thèse et de juger mon travail. Ravie d'avoir eu l'opportunité de travailler à vos côtés, je retiens, outre vos enseignements, votre bienveillance, votre bonne humeur tout comme votre empathie, remarquable, à l'égard des patients.

Aux Docteurs Felix GONZALEZ, Mihaela TOMSA, Marie-Agathe ZIMMERMANN, Marion MUNCH, Flavien GIACOMINI, Marie-Caroline VITOUX, François SELLAL, Geoffroy HAUTECLOQUE-RAYSZ, Francis VUILLEMET, aux Professeurs

Laurence KESSLER et Nathalie JEANDIDIER et aux autres médecins chefs que j'ai rencontrés

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans vos services, de m'avoir accompagnée, inspirée et guidée, notamment à travers des enseignements, une écoute et une disponibilité m'offrant de devenir le médecin que je suis aujourd'hui, prêt à évoluer encore...

Je salue et remercie toutes les équipes soignantes avec lesquelles j'ai travaillé depuis le début de mes études de médecine.

Merci à tous les co-externes et co-internes avec qui j'ai eu la chance de travailler, qui sont devenus pour certains de véritables amis.

Je tiens à remercier, tous patients dont je me suis occupée jusqu'à maintenant. Accueillant ma présence, mon travail, mes propos, ils me rappellent pourquoi j'ai véritablement choisi cette discipline parmi tant d'autres. Merci de m'inciter à devenir un meilleur médecin.

À mes parents, à qui je dois tout.

Papa, merci de tout mon cœur d'avoir toujours été à mes côtés et de me soutenir même à plus de 7000 km. Tu m'inspires au quotidien, je suis la plus fière et la plus heureuse au monde d'être ta fille. Je sais que tu aurais voulu être présent à la soutenance mais n'oublie pas : « *pra quem se ama não há distancia* ».

Maman, il n'existe pas de mot assez puissant pour t'exprimer ma reconnaissance et ma gratitude. Ton soutien sans faille, tes conseils si précieux et ton amour me portent tous les jours. Sans toi et Papa, rien de tout ça n'aurait été possible. Je suis fière d'être ta fille et je t'aime.

À ma grand-mère et à Henri qui m'ont toujours épaulée et soutenue, merci de tout cœur.

À mes grand-frères Rafael et Miguel, merci pour votre soutien et votre amour. Merci de veiller aussi bien sur Papa et de prendre soin de lui.

À mon parrain, de tout cœur, merci de m'avoir soutenue et encouragée depuis le début.

À ma marraine, Henk, Roland et Martine, merci pour votre soutien pendant toutes ces années.

À Joana, Maria de Jesus, Lapenda, Mariana, Cacilda et tout le reste de ma famille au Brésil, merci pour votre soutien.

À Béatrice, Anne, Annick, Mireille, Ming et toutes les personnes qui m'ont encouragée, merci.

À ma belle-famille, merci de m'avoir accueillie à bras ouverts et soutenue.

À mes amis, Léa, Félix, Julie, Camille, Antoine, Grégoire, Cédric, Clara, Bénédicte et les autres, merci d'avoir été à mes côtés. Merci pour tous ces bons et joyeux moments d'amitié sincère qui illuminent le quotidien.

À Jimmy, mon fils à poils courts, à la truffe humide et à quatre pattes, merci de me soutenir au quotidien depuis la première année de médecine.

Et enfin, merci à toi, Pierre-Baptiste ! Merci pour ton amour, ta patience et ton soutien aussi constants qu'indéfectibles. Je n'ai nul besoin de voir la vie en rose alors que tu m'offres d'en savourer les plus belles nuances depuis que tu partages la mienne.

Il est beaucoup de personnes qui m'ont encouragée, soutenue et aidée et que je ne peux remercier ici nommément. J'espère leur avoir témoigné par ailleurs ma reconnaissance.

Liste des abréviations

AgRP : Agouti-related peptide
 AMM : Autorisation de mise sur le marché
 AMPK : Protéine kinase activée par l'AMP
 Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
 ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
 AP : Antipsychotique
 APA : American Psychiatric Association
 APA : Antipsychotiques atypiques ou de 2^{ème} génération
 ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
 AVC : Accident vasculaire cérébral
 BAP : British Association for Psychopharmacology
 CART : Cocaine- and amphetamine-regulated transcript
 CGI : Clinical Global Impression
 CHU : Centre hospitalier universitaire
 CIM : classification internationale des maladies
 CRP : Protéine C réactive
 CSO : Centre spécialisé de l'obésité
 CYP : Cytochromes P450
 DFG : Débit de filtration glomérulaire
 DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
 DUP : Duration of Untreated Psychosis
 FDA : Food and Drug Administration
 GDF15 : Growth differentiation factor 15
 GLP-1 : Glucagon-like peptide 1
 HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment of insulin resistance
 IMC : Indice de masse corporelle
 NICE : National Institute for Health and Care Excellence
 NLP : Neuroleptique ou antipsychotique typique ou de 1^{ère} génération
 NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique
 NNH : Number needed to harm
 NPY : Neuropeptide Y
 OMS : Organisation mondiale de la Santé
 PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale
 PNNS : Programme national nutrition santé
 POMC : Proopiomelanocortin
 PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
 SMD : Différence moyenne standardisée
 SSR : Soins de Suite et de Réadaptation
 TSS : Troubles du spectre de la schizophrénie

Table des figures, tableau et infographies

Figure 1 : Schéma simplifié des conséquences métaboliques des APA et de leur effet sur la régulation de l'appétit.....	26
Figure 2 : Processus de sélection des articles pour la revue systématique.	44
Figure 3: Courbes dose-réponse de plusieurs antipsychotiques issues de Wu H, Sifis S, Hamza T, Schneider-Thoma J, Davis JM, Salanti G, Leucht S. Antipsychotic-Induced Weight Gain: Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Schizophr Bull. 2022 May 7;48(3):643-654. doi: 10.1093/schbul/sbac001. PMID: 35137229; PMCID: PMC9077426	48
Infographie 1 : Prévenir la prise de poids sous antipsychotiques.....	68
Infographie 2: Traiter, la metformine dans la prévention/ le traitement de la prise de poids sous antipsychotiques.....	85
Infographie 3: Traiter la prise de poids sous antipsychotiques.....	86
Infographie 4: Recommandations de l'ANSES sur l'activité physique.....	92
Infographie 5: Recommandations sur l'alimentation, l'activité physique et la sédentarité du PNNS.....	93
Tableau 1 Recommandations pour la surveillance des patients traités par antipsychotiques.....	61

Table des matières

Liste des abréviations	17
Table des figures, tableau et infographies.....	18
I. Introduction	21
A. Définitions générales	21
1. Troubles du spectre de la schizophrénie (TSS).....	21
2. Traitements antipsychotiques typiques et atypiques	22
B. Mécanismes de la prise de poids sous APA.....	23
1. Mode de vie et régime alimentaire des patients avec TSS.....	27
2. Régulation de l'appétit.....	27
a. Sites et hormones impliqués dans la régulation de l'appétit et de la prise alimentaire	27
b. Modifications physiologiques induites par les antipsychotiques atypiques dans la régulation de l'appétit.....	28
3. Liens entre affinités des APA pour certains récepteurs et prise de poids	29
4. APA et microbiote intestinal	31
5. Conséquences métaboliques des APA	31
a. Généralités	31
b. Hormones impliquées.....	32
C. Conséquences de la prise de poids et du syndrome métabolique chez les patients atteints de schizophrénie et troubles apparentés.....	32
1. Conséquences globales de la prise de poids	32
2. Lien entre prise de poids et efficacité thérapeutique	33
D. Facteurs de risque de prise de poids et sujets à risque	34
1. Check-list des facteurs de risque de prise de poids	34
2. Liens entre poids gagné et poids initial, exposition antérieure à des APA.....	35
3. Prise de poids précoce, un indicateur puissant de prise de poids ultérieure importante.....	35
a. Prise de poids dans le premier mois ou les 3 premières semaines du traitement.....	35
b. Prise de poids dans la première année.....	36
4. Autres paramètres cliniques et biologiques.....	36
5. Génétique.....	37
E. Recommandations françaises de suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques.....	37
F. Interventions non pharmacologiques.....	38
G. Problématique	39
II. Méthode	41
A. Sélection des articles.....	41
B. Critères d'inclusion	42
III. Résultats	43
A. Interventions avec niveau de preuve/recommandées	45
1. Interventions de prévention dès l'introduction d'un traitement antipsychotique	45
a. Choix du traitement antipsychotique selon sa propension à occasionner une prise de poids	45
b. Viser la dose minimale efficace	45
c. Privilégier la monothérapie	49
2. Interventions dès la constatation d'une prise de poids	49
a. Relais vers un traitement antipsychotique moins pourvoyeur de prise de poids	49
b. Traitement adjuvant par metformine	50

c.	Cas particuliers de l'olanzapine et de la clozapine	51
B.	Interventions non recommandées, ayant un faible niveau de preuve ou une petite taille d'effet, peu évaluées, avec balance bénéfique/risque défavorable ou incluant des spécialités non disponibles en France	52
1.	Interventions avec faible niveau de preuve, peu évaluées ou avec balance bénéfique/risque défavorable	52
a.	Forme orodispersible.....	52
b.	Antagonistes des récepteurs NMDA.....	53
c.	Antihistaminiques anti-H2	53
d.	Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline	54
e.	Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	54
f.	Antiépileptiques	54
g.	Mélatonine	55
h.	Berbérine	55
2.	Spécialités non disponibles en France.....	56
a.	Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline	56
b.	Association de traitements : antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline et antivertigineux	56
c.	Association de traitements : antagoniste des opioïdes et olanzapine	56
d.	Médicaments contre l'obésité à action centrale	57
IV.	Discussion	58
A.	En pratique clinique : comment surveiller et prévenir la prise de poids sous antipsychotique ?	58
1.	Patients à risque	58
a.	Facteurs de risque de prise de poids	58
b.	Facteurs de risque cardiovasculaire	60
2.	Surveillances cliniques et biologiques	61
3.	Prévenir dès l'introduction d'un traitement antipsychotique.....	62
a.	Choix de la spécialité	62
b.	Monothérapie et dose minimale efficace	64
c.	Stratégies non pharmacologiques	66
B.	En pratique clinique : quand et comment traiter la prise de poids sous antipsychotique ?	69
1.	Quand traiter ?	69
a.	Évaluation du risque et des facteurs de risque	69
b.	Quantification de la prise de poids.....	70
c.	Interventions non pharmacologiques	71
2.	Comment traiter ?	71
a.	Relais vers un antipsychotique à moindre risque de prise de poids.....	71
b.	Ajout de metformine	72
c.	Cas particuliers de l'olanzapine et de la clozapine, sans relais thérapeutiques possibles	75
C.	Suggestions de prise en charge dans quelques situations cliniques.....	81
1.	Chez tous les patients.....	81
2.	Chez les patients à haut risque de prise de poids sans facteurs de risque cardiovasculaire	82
3.	Chez les patients à risque cardiovasculaire plus ou moins à risque de prise de poids.....	82
4.	Chez les patients traités par olanzapine sans alternatives possibles	83
5.	Chez les patients traités par clozapine sans alternative possible.....	84
V.	Conclusion.....	87
	Annexes.....	92
	Bibliographie	94

I. Introduction

A. Définitions générales

1. Troubles du spectre de la schizophrénie (TSS)

Le DSM-5 définit les troubles psychotiques par la présence de certains symptômes dont les suivants : symptômes positifs (idées délirantes, hallucinations), désorganisation du discours traduisant une désorganisation de la pensée, comportement désorganisé et/ou catatonique ou symptômes négatifs.

Parmi ces troubles, les principales différences entre les diagnostics distincts tiennent à la durée des symptômes. Ainsi, le trouble psychotique bref doit durer plus d'un jour et se résoudre en moins d'un mois ; le trouble schizophréniforme se caractérise par une évolution de moins de 6 mois. Enfin, la durée des symptômes de la schizophrénie excède 6 mois, comprenant au moins un mois où se manifestent les symptômes de la phase active. Dans le trouble schizoaffectif, un épisode thymique et les symptômes de la phase active de la schizophrénie doivent être simultanément présents et précédés ou suivis par au moins 2 semaines d'hallucinations ou d'idées délirantes sans symptômes thymiques prééminents (1). À l'issue d'un premier épisode psychotique, plusieurs évolutions sont possibles : une rémission sans récurrence (épisode unique) ou une évolution vers une schizophrénie, vers un trouble schizoaffectif ou vers un trouble bipolaire.

Selon l'OMS, la prévalence de la schizophrénie chez les adultes à l'échelle mondiale est d'environ 0,32 % et 0,45 % (2). Les patients avec schizophrénie présentent une espérance de vie réduite et leur fonctionnement socio-professionnel est fortement

impacté. L'enjeu du traitement médicamenteux symptomatique de ce trouble est donc central.

2. Traitements antipsychotiques typiques et atypiques

Initialement étudiés pour un usage en anesthésie et réanimation, les premiers traitements antipsychotiques, qualifiés de « typiques » ou de première génération, découverts dès les années 1950 induisaient un état de « neurolepsie » se traduisant par un ralentissement psychomoteur et une indifférence affective, leur conférant le nom de « neuroleptiques » et suggérant un usage en psychiatrie (3). Ce n'est que plus tard que leurs propriétés antipsychotiques ont été découvertes et attribuées à leur antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2. L'hypothèse dopaminergique des TSS consiste en une suractivation de la voie mésolimbique, à l'origine des symptômes psychotiques positifs (4). Le mécanisme d'action supposé des antipsychotiques de première génération serait la régulation de cette suractivation via leur antagonisme dopaminergique D2. Cet antagonisme affectant d'autres régions cérébrales, il entraîne les principaux effets indésirables connus incluant la « neurolepsie », les symptômes extrapyramidaux et dyskinésies tardives par le blocage de la voie dopaminergique nigrostriatale et l'hyperprolactinémie par la voie dopaminergique tubéro-infundibulaire.

Les antipsychotiques « atypiques » (APA) ou de 2^e génération se distinguent des antipsychotiques typiques (neuroleptiques) par leur meilleur profil de tolérance neurologique et s'agissant de l'hyperprolactinémie, avec une efficacité comparable sur les symptômes psychotiques positifs. En plus d'être antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2, ils sont antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A}, dont le blocage pourrait contre-réguler la sécrétion de dopamine dans le striatum. Ce

blochage augmenterait ainsi la sécrétion de dopamine, la faisant alors entrer en compétition sur ses récepteurs D2 avec la molécule antipsychotique qui les antagonise. Ces propriétés contribueraient à limiter les symptômes extrapyramidaux, sans en réduire l'action antipsychotique probablement grâce aux différences régionales dans la capacité des récepteurs 5HT2A à exercer ou non un contrôle sur la sécrétion dopaminergique.

Un raisonnement similaire peut s'appliquer pour l'hyperprolactinémie. Le blocage quasi exclusif des récepteurs dopaminergiques de la voie tubéro-infundibulaire par les antipsychotiques de 1^{re} génération empêcherait l'inhibition de la sécrétion de prolactine par la dopamine, induisant l'hyperprolactinémie. L'antagonisme sérotoninergique 5HT2A des APA viendrait inhiber la stimulation de la sécrétion de prolactine par la sérotonine, ce qui limiterait l'hyperprolactinémie engendrée par l'antagonisme dopaminergique.

D'autres récepteurs seraient impliqués dans la régulation de la balance dopaminergique s'agissant des APA : les récepteurs sérotoninergiques 5HT1A, 5HT1B/D, 5HT2C, 5HT3, 5HT6, 5HT7 (5).

B. Mécanismes de la prise de poids sous APA

Les APA ont ainsi un meilleur profil de tolérance s'agissant des symptômes extrapyramidaux, des dyskinésies, des dystonies et de l'hyperprolactinémie, ce qui a favorisé leur prescription au détriment des antipsychotiques de 1^{re} génération. Néanmoins, ils engendrent généralement plus de prise de poids, de dyslipidémie, de diabète, de syndrome métabolique et de maladies cardiovasculaires que les antipsychotiques de première génération (6–9).

Les recommandations actuelles de prescription des antipsychotiques chez les patients avec TSS préconisent de privilégier les APA en première intention, devant les neuroleptiques, du fait de leur meilleure tolérance neurologique (10). Les APA sont donc largement plus prescrits et leur utilisation est quasi-systématique chez ces patients. Cela invite à d'autant plus de vigilance s'agissant de leurs effets indésirables, particulièrement métaboliques. Ces effets sont sous-tendus par plusieurs mécanismes comprenant une dysrégulation de l'appétit et des modifications métaboliques directes et indirectes, résumées schématiquement sur la figure 1.

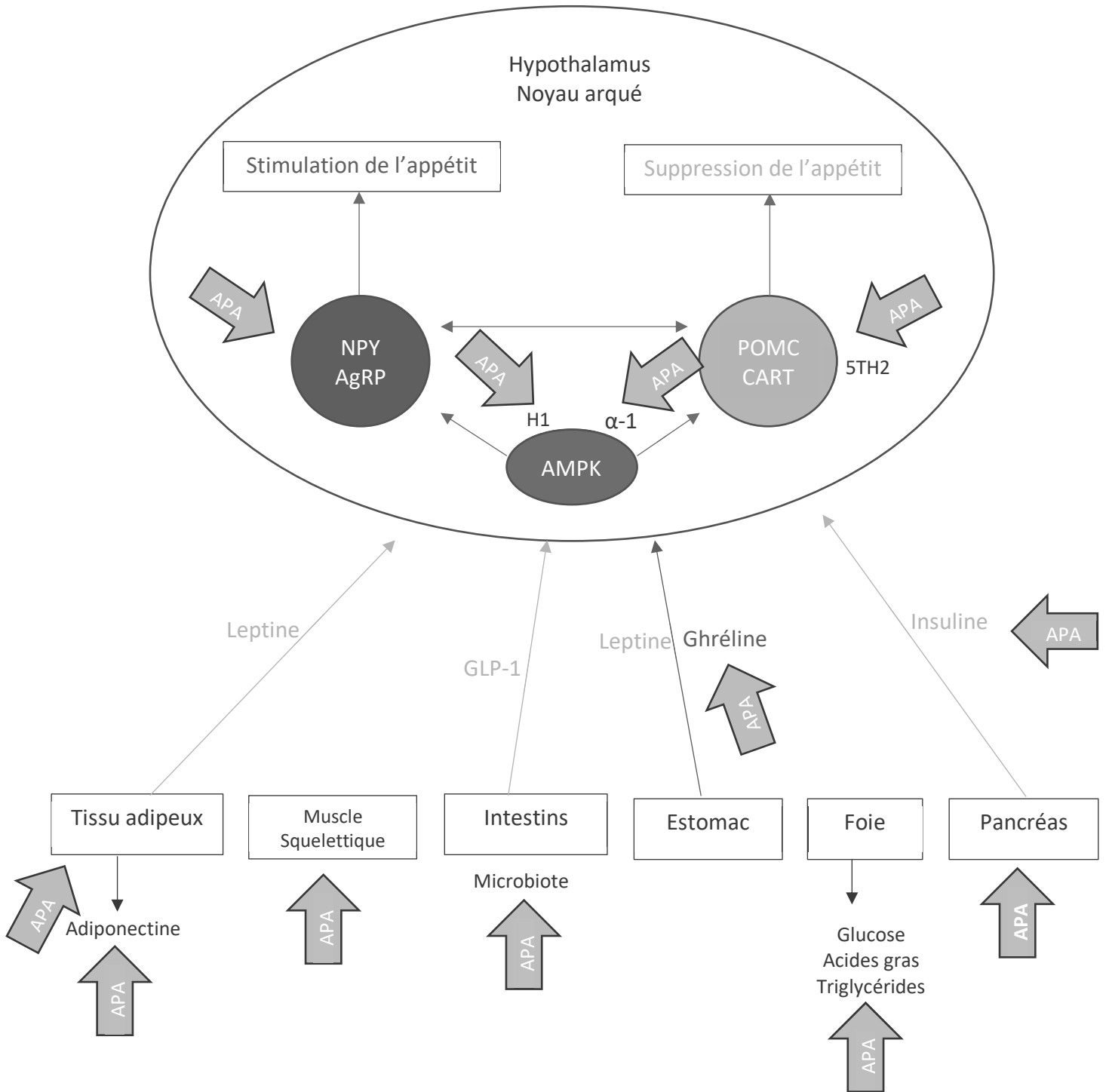


Figure 1 : Schéma simplifié des conséquences métaboliques des APA et de leur effet sur la régulation de l'appétit.

Les conséquences métaboliques des APA tiennent à leur action sur :

- les neuropeptides orexigènes (NPY and AgRP) et anorexigènes (POMC and CART)
- les récepteurs histaminiques H1 et adrénergique α -1 activant eux-mêmes la voie AMPK hypothalamique qui module les fonctions de différentes populations neuronales dont les neurones à POMC et NPY/AgRP,
- les récepteurs 5TH2 via leur expression sur les neurones à POMC
- la sécrétion de ghréline et de l'expression de ses récepteurs
- la synthèse hépatique de glucose, d'acides gras et de triglycérides
- la lipogenèse, l'hyperplasie des adipocytes
- la sensibilité à l'insuline et ses propriétés anti-lipolytiques,
- l'utilisation du glucose dans les tissus périphériques (foie et muscles squelettiques)
- la sécrétion d'adiponectine
- le microbiote intestinal

Abréviations : APA = antipsychotiques atypiques, GLP-1 = glucagon-like peptide 1, NPY = neuropeptide Y, AgRP = agouti-related peptide, POMC = proopiomelanocortin, CART = cocaine- and amphetamine-regulated transcript

1. Mode de vie et régime alimentaire des patients avec TSS

Les causes de la prise de poids sous APA chez les patients avec TSS sont multiples et complexes, incluant notamment un régime alimentaire fréquemment peu équilibré, riche en graisses saturées, faible en fruits, légumes et sources de fibres (déjà identifié chez les sujets à haut risque de psychose, avant tout diagnostic), une ingestion journalière de calories supérieure à la population générale et ce indépendamment de l'IMC, un mode de vie sédentaire (accentué par la sédation secondaire aux APA) et une prédisposition génétique (11,12). À cela s'ajoute une appétence pour les denrées riches en graisses et riches en sucres majorée par certains APA comme l'olanzapine (11).

2. Régulation de l'appétit

a. Sites et hormones impliqués dans la régulation de l'appétit et de la prise alimentaire

Au cours de la prise alimentaire, les cellules entéro-endocrines sécrètent des hormones qui agissent sur le nerf vague dont les fibres afférentes se projettent sur le tronc cérébral, émettant à leur tour des projections hypothalamiques. C'est au niveau de l'hypothalamus médiobasal que se situe le noyau arqué, site de régulation de l'appétit et du contrôle de la prise alimentaires via 2 groupes de circuits neuronaux interconnectés, l'un à neuropeptide orexigène : neuropeptide Y (NPY)/ agouti-related peptide (AgRP) et l'autre à neuropeptide anorexigène : proopiomelanocortin (POMC)/ cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART).

La ghréline est une hormone orexigène principalement sécrétée par l'estomac dont les récepteurs sont présents en grande quantité dans le noyau arqué. Cette hormone

stimule l'expression des neuropeptides orexigènes (NPY and AgRP) et inhibe l'expression des neuropeptides anorexigènes (POMC and CART) (13). À l'inverse, le GLP-1 est une hormone anorexigène, une incrétine sécrétée par les cellules entéro-endocrines L de l'iléon et du colon, qui stimule l'expression de POMC et CART et inhibe celle de NPY et AgRP (11). De même, la leptine est une adipokine anorexigène impliquée dans la régulation de la prise alimentaire.

b. Modifications physiologiques induites par les antipsychotiques atypiques dans la régulation de l'appétit

Les projections des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale vers le striatum et le cortex préfrontal jouent un rôle crucial dans la régulation de l'appétit et du circuit de la récompense. Ces neurones dopaminergiques étant activés par d'autres neurotransmetteurs appelés orexines, les modifications de neurotransmission dopaminergique et l'activation des neurones hypothalamiques à orexines induites par les APA sont ainsi à l'origine de comportements alimentaires pathologiques de type hyperphagie et craving alimentaire. De plus, le régime alimentaire riche en graisses et sucres fréquemment adopté par les patients atteints de troubles psychotiques, semble également réguler à la baisse les récepteurs dopaminergiques, majorant la signalisation dopaminergique (par le biais d'une augmentation de la quantité de dopamine restante comparativement au nombre de récepteurs disponibles) et reproduisant un phénotype similaire à celui de l'addiction (13).

Des données issues de modèles animaux révèlent que les APA, en particulier l'olanzapine et la clozapine, pourraient entraîner une augmentation de l'ARNm du NPY (orexigène), une diminution de la POMC (anorexigène) dans le noyau arqué, une

augmentation de la sécrétion de ghréline et de l'expression de ses récepteurs, entraînant une hyperphagie et à terme un gain pondéral (11,13).

3. Liens entre affinités des APA pour certains récepteurs et prise de poids

La stimulation de l'appétit est probablement le mécanisme principal de la prise de poids sous APA et semble être fortement corrélée aux différentes affinités des molécules pour certains récepteurs des neurotransmetteurs (5).

Selon leur site d'action et les récepteurs impliqués, les neurotransmetteurs peuvent avoir des effets contradictoires sur l'appétit. Par exemple, la stimulation dopaminergique au niveau du noyau accumbens induirait une majoration de l'appétit alors qu'au niveau de l'hypothalamus latéral elle semble en induire une réduction (14).

L'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2C} pourrait être responsable d'hyperphagie et de prise de poids, via leur expression sur les neurones à POMC.

L'antagonisme des adréno-récepteurs α -1 et β -3 par les antipsychotiques semble également impliqué dans la prise de poids :

- par le biais d'une inhibition de la lipolyse
- par une majoration de la prise alimentaire à travers l'activation de la voie AMPK hypothalamique qui module les fonctions de différentes populations neuronales dont les neurones à POMC et NPY/AgRP
- dans l'état d'hyperglycémie, d'insulinorésistance et d'hyperinsulinisme entre autres via la présence de ces récepteurs sur les cellules β du pancréas.

Le blocage des récepteurs muscariniques participerait aussi à une prise pondérale, par le biais de leur expression dans de nombreuses régions cérébrales impliquées dans la régulation de l'homéostasie énergétique, notamment en augmentant l'appétit. L'antagonisme des récepteurs histaminiques H1 pourrait quant à lui majorer la prise alimentaire et entraîner une prise pondérale durable via une activation chronique et persistante de la voie AMPK hypothalamique (14).

Au total, le blocage des récepteurs histaminiques H1, muscariniques, sérotoninergiques 5HT2A et 5HT2C, adrénergiques α -1 paraît accroître l'appétit et la prise alimentaire. Une affinité élevée pour ces récepteurs pourrait donc conférer à un antipsychotique un risque plus accru de prise pondérale. À l'inverse, le blocage des récepteurs sérotoninergiques 5HT1A, adrénergique α -2 et dopaminergique D2 paraît réduire l'appétit. Les antipsychotiques ayant des affinités notables pour ces récepteurs exposeraient donc moins à une prise de poids.

Ces hypothèses semblent se vérifier en pratique : le pimozide, un APA parmi ceux induisant le moins de prise de poids a une grande affinité pour les récepteurs D2, une affinité modérée pour les récepteurs 5TH1A et une faible affinité pour les récepteurs 5HT2C et muscariniques. La ziprasidone et l'aripiprazole également peu responsables de prise de poids, ont une affinité modérée à élevée pour les récepteurs D2 (dont ils sont agonistes partiels) et faible pour les 5HT2C (dont ils sont agonistes partiels), 5TH1A et muscariniques. À l'inverse, la clozapine et l'olanzapine qui induisent la prise de poids la plus conséquente ont une faible affinité pour les récepteurs D2 et 5TH1 et une forte affinité pour les 5HT2C, muscariniques et H1 (13,15).

4. APA et microbiote intestinal

Les APA pourraient perturber le microbiote intestinal par l'intermédiaire d'une action antimicrobienne, participant possiblement à la prise de poids. D'ailleurs, des résultats plutôt encourageants mais non significatifs ont été obtenus dans l'essai de Huang et associés évaluant l'efficacité des fibres et probiotiques sur la prise de poids survenant lors d'un traitement par olanzapine (16).

5. Conséquences métaboliques des APA

a. Généralités

Les APA entraînent une insulino-résistance, une intolérance au glucose, une augmentation de la production hépatique de glucose et de la glycémie à jeun et à terme une perturbation de l'homéostasie glucidique. Ils sont également responsables d'une synthèse hépatique d'acides gras et de triglycérides majorée, d'une lipogenèse excessive, d'une hyperplasie des adipocytes et d'une amplification de l'action anti-lipolytique de l'insuline (13,14).

L'augmentation de l'IMC sous antipsychotique atypique serait positivement corrélée à des niveaux augmentés d'insuline, de leptine et de l'HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of insuline resistance, index permettant de calculer la résistance à l'insuline) (13).

Ces perturbations métaboliques surviennent en général chez des patients ayant déjà subi une prise de poids significative mais peuvent également apparaître en amont de celle-ci, suggérant l'existence d'une réponse rapide sur la régulation de l'insuline, médiée par un récepteur des antipsychotiques (5).

b. Hormones impliquées

L'adiponectine est une adipokine, une hormone sécrétée par les adipocytes matures, impliquée dans la régulation du métabolisme glucidique et lipidique en augmentant la sensibilité périphérique à l'insuline et dotée de propriétés anti-athéromateuses. La leptine est une autre adipokine, aux propriétés anorexigènes, qui augmente la dépense énergétique via la thermogénèse, induit une lipolyse, inhibe la lipogénèse et augmente la sensibilité à l'insuline. Elle est également sécrétée au niveau gastrique, de façon principalement exocrine, entre autres lors des repas (17).

Les patients atteints de troubles psychotiques et traités par APA, en particulier par olanzapine et clozapine ont des taux abaissés d'adiponectine, participant possiblement à surrisque de résistance à l'insuline et de développement de plaques d'athérome. Les taux élevés de leptine pareillement observés sont probablement dus à une augmentation de sa sécrétion médiée par l'insuline et à un mécanisme de rétrocontrôle en réponse à une augmentation de la masse grasse chez ces patients (13,14). Certains auteurs émettent par ailleurs l'hypothèse d'un statut de résistance à la leptine qui serait induit ou a minima exacerbé par les antipsychotiques (18).

C. Conséquences de la prise de poids et du syndrome métabolique chez les patients atteints de schizophrénie et troubles apparentés

1. Conséquences globales de la prise de poids

Les patients atteints de troubles psychotiques ont un taux de mortalité multiplié par 2 à 3 par rapport à la population générale. Les maladies cardiovasculaires en sont une des principales causes avec une prévalence de près de 12 % chez ces patients.

Afin de réduire ces disparités d'espérance de vie, il convient d'agir sur les facteurs de risque cardiovasculaire modifiables ou traitables comme la dyslipidémie, d'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme, le syndrome d'apnées du sommeil et l'obésité (19). La prévalence de l'obésité chez les patients avec TSS serait de 26 %, celle du surpoids de 30 % et celle des deux combinés de 58 % (20).

L'obésité est également un facteur de risque modifiable d'autres pathologies comme certains cancers et certaines affections respiratoires et hépatiques (21). Elle contribue à détériorer la qualité de vie de patients déjà stigmatisés par leurs troubles psychiques, souvent sédentarisés et isolés socialement. En population générale, l'obésité est associée à des phénomènes inflammatoires, des dépressions, des dysfonctions cognitives et une atrophie cérébrale, qui peuvent être pareillement et indépendamment observées chez des patients atteints de TSS (22–24).

2. Lien entre prise de poids et efficacité thérapeutique

Il n'existe a priori pas de lien de causalité direct entre prise de poids sous antipsychotique et efficacité thérapeutique, contrairement à ce que suggéraient certaines études. La prévention ou l'atténuation d'une telle prise de poids par des interventions pharmacologiques (comme le relais d'un antipsychotique vers un autre) ou comportementales évaluées dans de nombreuses études n'ont pas été associées à une recrudescence significative de symptômes psychotiques chez les patients avec TSS. La prise de poids n'est donc pas un prérequis nécessaire à l'efficacité et aux bénéfices attendus de ces traitements (25). En outre, la prise de poids qu'ils induisent participe à une mauvaise observance thérapeutique pouvant entraîner à terme des

perturbations accrues dans le fonctionnement quotidien voire des décompensations et hospitalisations (26).

D. Facteurs de risque de prise de poids et sujets à risque

1. Check-list des facteurs de risque de prise de poids

Treuer et associés (27) proposent une check-list répertoriant les principaux facteurs de risque de prise de poids sous APA, à utiliser à l'initiation d'un traitement puis 2 à 3 semaines plus tard (WGRF-16 Weight Gain Risk Factor Checklist).

Celle-ci comprend les items suivants dans sa partie dédiée à l'initiation du traitement : jeune âge, sexe masculin, IMC < 27 kg/m², ethnie non caucasienne, appétit augmenté, apport calorique élevé, diagnostic de schizophrénie indifférenciée (ne correspondant pas aux critères des types paranoïdes, désorganisé ou catatonique selon le DSM-IV), présence de comorbidités, interactions sociales limitées, faible insight, vie en collectivité ou repas confectionnés par des tiers, manger au-delà d'une satiété complète, mauvaises habitudes alimentaires, faible niveau d'activité physique. La partie dédiée à la 3^e semaine de traitement comprend : une amélioration clinique et une prise de poids de 2 kg ou plus. Il est à noter que les auteurs ne précisent pas de seuil pour le jeune âge et ne définissent pas les « mauvaises habitudes alimentaires » ou le « faible niveau d'activité physique ».

Cette check-list a été essentiellement conçue comme un outil à visée éducative et préventive qui ne se substitue pas au suivi recommandé chez ces patients. La présence d'un de ces facteurs de risque indique un haut risque de prise de poids sous antipsychotique et devrait faire considérer au prescripteur une intervention permettant de limiter ou prévenir cette prise de poids.

2. Liens entre poids gagné et poids initial, exposition antérieure à des APA

Plusieurs études relèvent que les patients en état de maigreur ou ayant un poids initial normal seraient plus à risque de prise de poids en comparaison avec ceux d'emblée en surpoids (28). Cette relation inverse entre poids de départ et prise de poids associée aux antipsychotiques pourrait être partiellement expliquée par une exposition antérieure à ces traitements. En effet, les patients présentant un premier épisode psychotique sont plus susceptibles de développer une obésité comparativement aux patients ayant déjà été exposés à des APA (13).

3. Prise de poids précoce, un indicateur puissant de prise de poids ultérieure importante

a. Prise de poids dans le premier mois ou les 3 premières semaines du traitement

La prise de poids ou son absence dans les premières semaines d'initiation de l'APA est un facteur prédictif majeur de la tolérance métabolique ultérieure du traitement. Ainsi, une prise de poids précoce de plus de 5 % du poids initial dans le premier mois de traitement serait le meilleur indicateur d'une prise de poids importante à long terme ($\geq 15\%$ après 3 mois ; $\geq 20\%$ après 12 mois). De même, une prise de poids de 2 kg ou plus à 3 semaines de l'initiation d'un traitement par olanzapine serait un indicateur robuste d'un gain pondéral important.

À l'inverse, la majorité des patients (plus de 90 %) de ceux ayant subi une prise de poids ≤ 5 % après le premier mois n'en subiraient qu'une modérée après 3 et 12 mois. La majorité de ceux traités par olanzapine ayant subi une prise de poids inférieure à 2 kg à la troisième semaine de traitement, gagnerait moins de 10 kg après 26 à 34 semaines de traitement (29,30).

b. Prise de poids dans la première année

La première année suivant l'introduction d'un antipsychotique est une année décisive, pendant laquelle survient le gain pondéral le plus notable (jusqu'à 60 % du poids total gagné sur 10 ans). Une prise de poids importante et rapide pendant cette première année prédispose à un gain pondéral critique de plus de 20 % de celui de départ selon l'étude de Vázquez-Bourgon et associés (31).

4. Autres paramètres cliniques et biologiques

Une longue DUP (Duration of Untreated Psychosis en anglais, durée de psychose non traitée) prédispose à une prise de poids à long terme et supérieure à 20 % du poids initial. Par ailleurs, hypo-adiponectinémie, CRP élevée, hyperleucocytose, posologie d'antipsychotique élevée et tabagisme actif semblent également prédisposer à un syndrome métabolique et donc probablement à une prise de poids. Enfin, une corrélation positive existe entre syndrome métabolique et tabagisme actif. Ce lien pourrait être en partie expliqué par les inductions enzymatiques auxquelles le tabagisme expose, réduisant les concentrations plasmatiques de certains antipsychotiques et impliquant d'augmenter les posologies pour atteindre des concentrations efficaces (31).

5. Génétique

Certains polymorphismes du gène promoteur des récepteurs 5HT_{2C} seraient associés à une prise de poids et une élévation des taux de leptine après traitement antipsychotique. Le polymorphisme du gène CB_{1R}, un récepteur cannabinoïde impliqué dans la régulation de l'appétit, a également été associé à une prise de poids chez les patients avec schizophrénie traités de manière chronique par antipsychotiques atypiques (13). Certains polymorphismes de la leptine, d'apolipoprotéines, du TNF- α , de l'adrénorécepteur α ₂ sont pareillement associés à une importante prise de poids (14).

Au-delà du rôle des APA et du mode de vie, plusieurs auteurs suggèrent l'existence de mécanismes physiopathologiques communs entre schizophrénie et facteurs de risque cardiovasculaire, notamment par le biais de facteurs génétiques communs (32–34).

E. Recommandations françaises de suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques

L'ANSM a émis en 2010 des recommandations de suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques (35). Celles-ci comprennent :

- Une pesée et un calcul de l'IMC à T₀ (à initiation du traitement), M1, M3 puis trimestriellement
- Une mesure du périmètre abdominal à T₀
- Un dosage de glycémie à jeun à T₀, M3 puis annuellement
- La réalisation d'un bilan lipidique à T₀, M3 puis tous les 5 ans.
- Une mesure de pression artérielle à T₀, M3 puis annuellement.

Ces mesures ont été rappelées par l'ANSM en 2018 (36) à l'issue d'une enquête (réalisée dans le cadre de la thèse de psychiatrie du Dr Le Pierrès M.), conduite sur la base de données de l'Assurance maladie dans la région des Pays de La Loire et mettant en évidence un respect insuffisant de la surveillance biologique de ces patients (conduite optimale de la surveillance uniquement dans 2,89 % des cas, 40 % des patients n'auraient aucun bilan dans les délais recommandés et 15 % n'auraient aucun suivi biologique) (37).

F. Interventions non pharmacologiques

Plusieurs interventions non pharmacologiques semblent efficaces et indiquées avant de recourir à des interventions pharmacologiques pour limiter, prévenir ou traiter un excès pondéral chez les patients avec TSS et traités par APA. Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), dépendant du ministère de la Santé du Royaume-Uni suggère en première intention dans ses recommandations sur la schizophrénie des interventions liées au mode de vie, incluant une augmentation de l'activité physique, de meilleures habitudes et un meilleur régime alimentaires, et de réduire les apports caloriques journaliers (38).

La méta-revue de méta-analyses de Vancampfort et associés (39) évaluant l'impact des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques pour améliorer la santé physique des personnes avec schizophrénie qualifient comme efficace : un accompagnement individuel, des interventions de psychoéducation ou des séances de thérapie cognitivo-comportementale centrées sur et promouvant un mode de vie sain, de l'exercice physique adapté et/ou un suivi diététique.

En France, il existe peu de dispositifs prévus à cet effet pour des personnes en situation de surpoids ou d'obésité et atteintes de troubles psychiques, en dehors du dispositif Sport Santé, une activité physique adaptée sur prescription médicale.

G. Problématique

Force est de constater que les recommandations existantes et accessibles sur le suivi cardiométabolique des patients traités par APA sont peu suivies et ce malgré les conséquences notables et précédemment évoquées de la prise de poids sous APA notamment sur la qualité de vie, l'observance thérapeutique et la mortalité des patients avec TSS. La gestion de cet effet indésirable particulièrement fréquent devrait ainsi s'imposer comme une priorité pour tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en soin de ces patients.

Plusieurs hypothèses peuvent être émises quant au faible respect des recommandations de surveillance et de gestion de la prise de poids et des autres conséquences cardiométaboliques secondaires aux APA :

- Faible niveau de formation et de sensibilisation dès les études médicales
- Craintes et appréhensions quant à la gestion de problématiques somatiques après un certain temps de pratique de la psychiatrie, éloignée de celles-ci
- Manque de temps dédié lors de la consultation et en dehors
- Manque d'équipement adapté (mètre pour la mesure du périmètre abdominal, balance, tensiomètre) en particulier dans la pratique libérale de la psychiatrie
- Manque de coordination entre les différents professionnels de santé, en particulier avec le médecin traitant, pas forcément plus sensibilisé à la question mais aussi avec d'autres acteurs importants comme les endocrinologues – diabétologues, les nutritionnistes ou les cardiologues, le cas échéant. Il est à

noter par ailleurs que les patients avec TSS ont un moindre accès aux soins de manière générale ; certains ne consultent peu voire pas leur médecin traitant, lorsqu'ils en ont un

La prévention ou le traitement de cette prise de poids font déjà l'objet de recommandations notamment au Royaume Uni, dictées par la British Association for Psychopharmacology (BAP) (40) et aux États-Unis, dictées par l'American Psychiatric Association (APA) (41).

L'objectif de notre travail était de proposer une synthèse clinique accessible aux différents acteurs impliqués dans la prise en soins des personnes avec TSS (psychiatres hospitaliers et libéraux, médecins généralistes et spécialistes, infirmiers en pratique avancée...) autour des interventions pharmacologiques de gestion de la prise de poids sous APA comprenant sa prévention et son traitement, au moyen d'une revue systématique de la littérature. L'aspect pharmacologique a été privilégié au regard de recommandations plus clairement formulées s'agissant des interventions non pharmacologiques.

II. Méthode

A. Sélection des articles

Nous avons conduit une revue systématique de la littérature portant sur la prévention et le traitement de la prise de poids sous APA, dont la méthodologie a été inspirée par les PRISMA guidelines. Les articles sélectionnés sont issus d'une recherche en anglais sur PubMed, Cochrane Reviews et Cochrane Trials, effectuée à l'aide des mots-clefs suivants, qui ont été progressivement ajustés selon les résultats préliminaires issus des méta-analyses les plus récentes :

- (antipsychotic associated weight gain),
- (antipsychotic induced weight gain),
- (neuroleptic associated weight gain),
- (neuroleptic induced weight gain) NOT (children) NOT (adolescent) AND (pharmacological) ou AND (metformin) ou AND (topiramate) ou AND (empagliflozin) ou AND (SGLT2 inhibitors) ou AND (GLP-1 receptor agonists) ou AND (Glucagon-like peptide-1 receptor agonists) ou AND (liraglutide) ou AND (reboxetine) ou AND (fluoxetine) ou AND (bupropion) ou AND (orlistat) ou AND (samidorphan) ou AND (melatonin) ou AND (nizatidine) ou AND (famotidine) ou AND (ranitidine) ou AND (sibutramine) ou AND (amantadine) ou AND (switching),
- (olanzapine [Title]) AND (weight gain) NOT (children) NOT (adolescent),
- (clozapine [Title]) AND (weight gain) NOT (children) NOT (adolescent),
- (aripiprazole [Title]) AND (weight gain),
- (orally disintegrating antipsychotic) AND (weight),
- (once-monthly antipsychotic) AND (weight),
- (antipsychotic weight gain) AND (intramuscular [Title]),

- (long acting neuroleptic) AND (weight [Title]).

Seuls les articles rédigés en anglais ou en français et publiés à partir du 01/01/1990 ont été sélectionnés. L'identification des articles a débuté en 08/2022 et a pris fin le 01/12/2022. La revue systématique et la relecture des articles ont été conduites par une seule évaluatrice.

B. Critères d'inclusion

Des critères d'inclusion des articles portant sur 1) les patients étudiés et 2) l'intervention décrite par l'article ont été définis. Les patients devaient être âgés de plus de 18 ans, avoir un diagnostic établi selon les classifications internationales (CIM ou DSM) de schizophrénie, trouble schizo-affectif ou premier épisode psychotique. L'intervention évaluée dans l'article devait être de nature pharmacologique. L'article devait inclure une mesure du poids avant et après intervention. Seuls les méta-analyses, revues systématiques, recommandations de bonne pratique, essais randomisés contrôlés incluant au moins 10 patients par bras, avec résultats statistiquement significatifs ($p < 0.05$) ont été retenus.

III. Résultats

Après identification des références, 245 d'entre elles ont été sélectionnées selon le titre. Parmi elles, 69 références ont été évaluées pour éligibilité par la lecture du résumé et 56 ont été incluses après lecture intégrale. L'algorithme de sélection est décrit sur la Figure 2.

- 18 articles parmi ceux inclus sont des méta-analyses (dont certaines incluant également une revue systématique).
- 1 est une méta-revue de méta-analyses ;
- 2 sont des recommandations tirées de revues systématiques ;
- 3 sont des revues systématiques ;
- 25 sont des essais randomisés contrôlés en double aveugle dont 8 multicentriques ;
- 6 sont des essais ouverts randomisés contrôlés ;

Le contenu des 56 articles a été trié selon la nature de l'intervention (traitement adjuvant, choix de l'antipsychotique, de sa posologie ou de sa forme galénique ou relais d'un traitement antipsychotique vers un autre) puis selon leur niveau de preuve (tels qu'établis par la HAS, une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés ayant le plus fort niveau de preuve) ou leur taille d'effet [estimée grâce à la différence moyenne standardisée ou SMD faible (0.2-0.5), moyenne (0.5-0.8) ou grande (>0.8)], généralement précisée telle quelle dans les articles, leur balance bénéfice/risque et leur disponibilité en France.

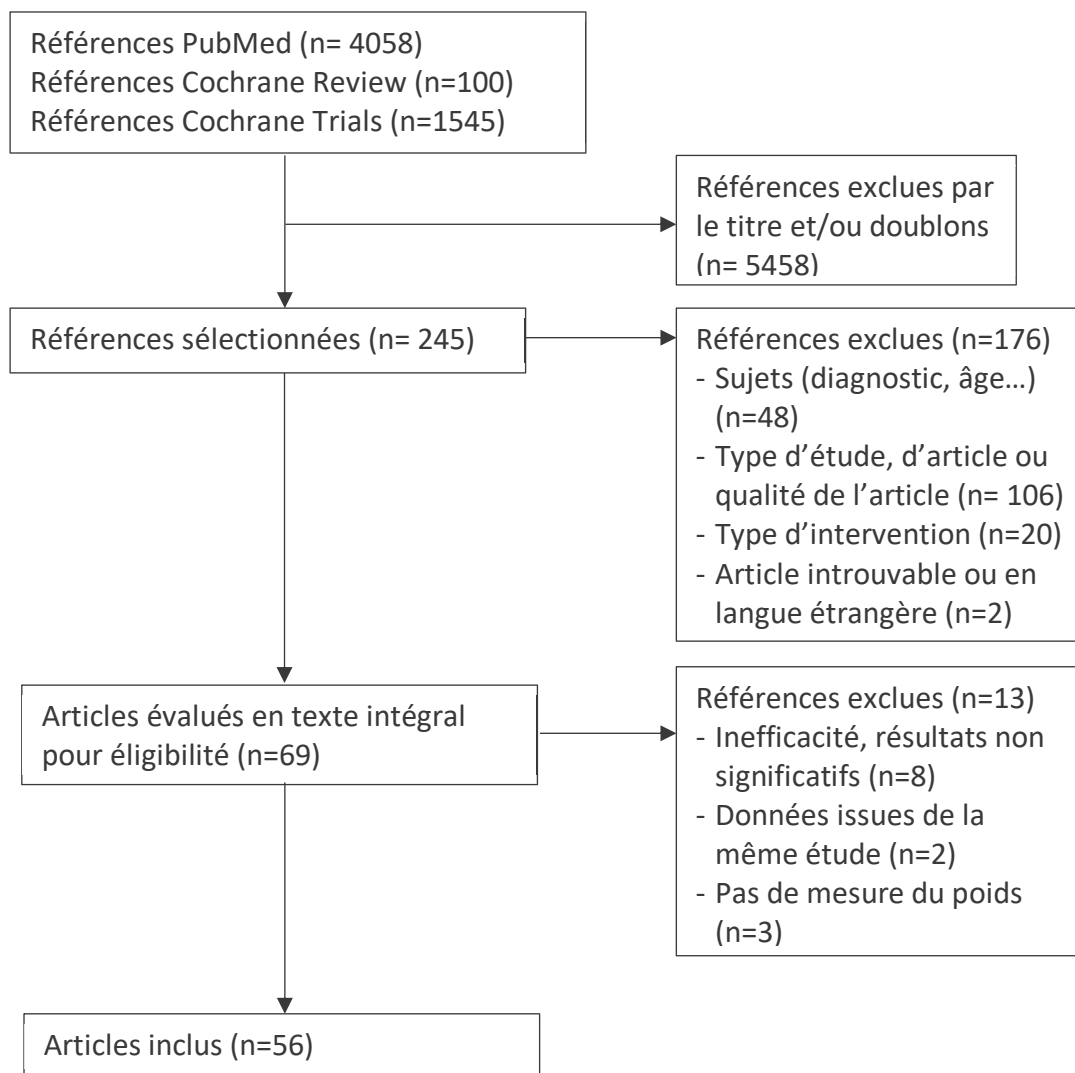


Figure 2 : Processus de sélection des articles pour la revue systématique.

A. Interventions avec niveau de preuve/recommandées

1. Interventions de prévention dès l'introduction d'un traitement antipsychotique

a. Choix du traitement antipsychotique selon sa propension à occasionner une prise de poids

Si les antipsychotiques de deuxième génération, les APA, provoquent généralement plus de prise de poids que les antipsychotiques de première génération, ils se différencient par leur tendance respective à la causer.

La clozapine et l'olanzapine sont les deux antipsychotiques les plus générateurs de prise de poids, bien avant la quétiapine, la risperidone, la paliperidone et le flupenthixol. Les antipsychotiques les moins propices à la prise de poids sont l'haloperidol, l'amisulpride, la fluphénazine (qui n'est plus commercialisée en France depuis 2019), la cariprazine et la lurasidone (ont toutes deux une AMM en France pour le traitement de la schizophrénie de l'adulte mais n'y sont pas commercialisées), l'aripiprazole et la ziprasidone (disponible uniquement en ATU nominative en France) (6,7).

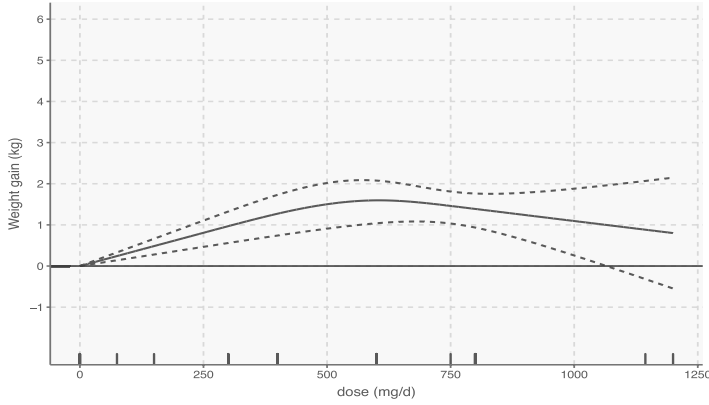
b. Viser la dose minimale efficace

Les APA se distinguent non seulement par leur effet respectif sur la prise de poids mais aussi dans la forme de leur courbe dose-réponse. Wu et associés (6) ont conduit une méta-analyse ayant permis d'établir les courbes dose-réponse de 16 antipsychotiques, représentant les différences moyennes de prise de poids (en kg) selon qu'il y ait ou non exposition à une dose donnée du médicament (Figure 3). Selon ces courbes et pour la majorité des antipsychotiques, une posologie importante majeure

la prise de poids ce qui suggère d'identifier la dose minimale efficace comme stratégie pour limiter cette dernière.

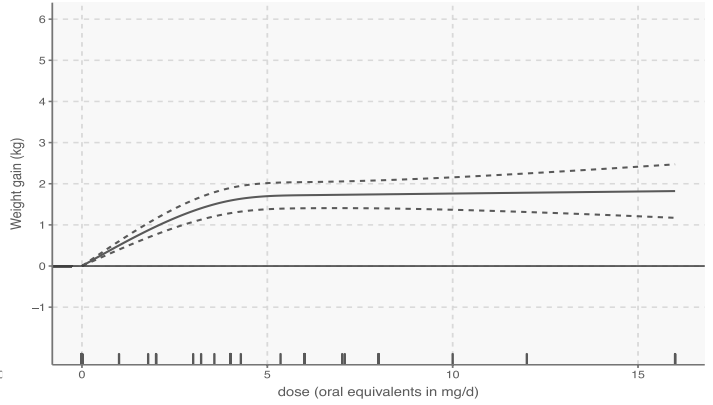
Quetiapine

The maximum weight gain was 1.48kg at 604.5mg/d
n.studies=7, n.arms=28, N=2336, duration of 6 and 8 weeks



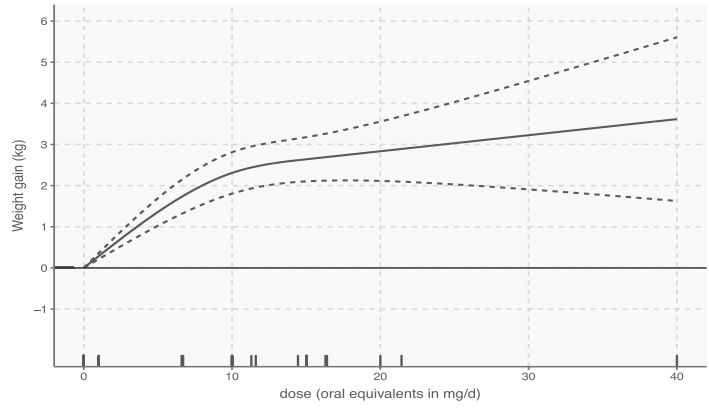
Risperidone

The maximum weight gain was 1.82kg at 15.9mg/d
n.studies=17, n.arms=45, N=5244, duration of median 6 [minimum 4 to maximum 12] weeks



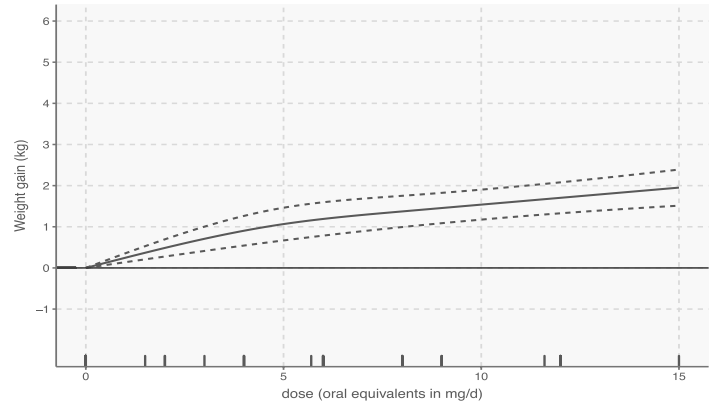
Olanzapine

The maximum weight gain was 3.62kg at 39.9mg/d
n.studies=16, n.arms=40, N=3575, duration of median 6 [minimum 4 to maximum 8] weeks



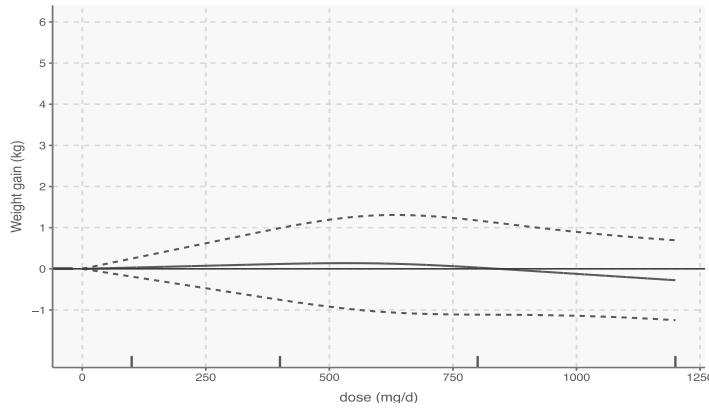
Paliperidone

The maximum weight gain was 1.95kg at 14.9mg/d
n.studies=10, n.arms=34, N=3577, duration of median 6 [minimum 6 to maximum 13] weeks



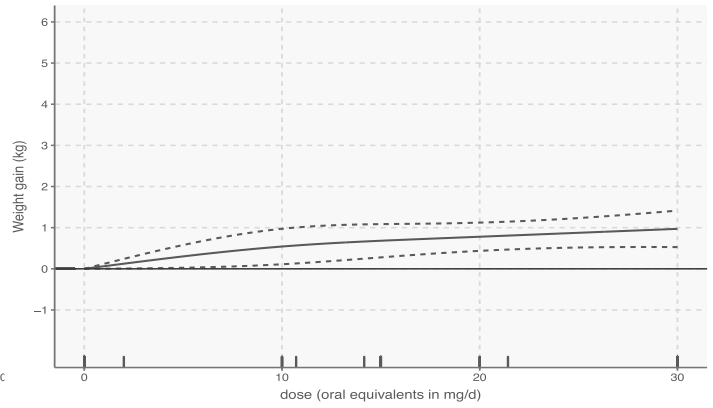
Amisulpride

The maximum weight gain was 0.14kg at 534.1mg/d
n.studies=1, n.arms=4, N=241, duration of 4 weeks



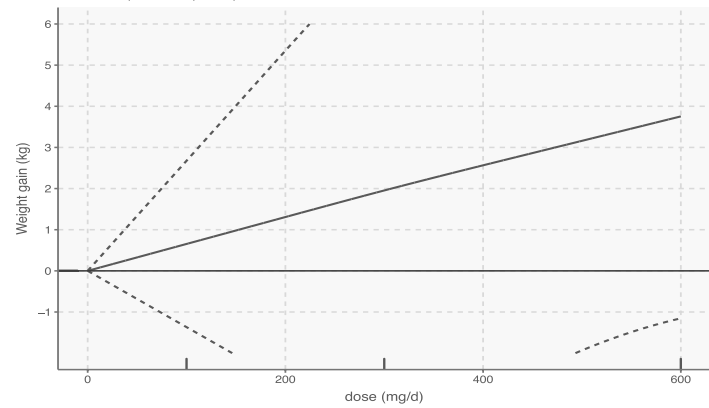
Aripiprazole

The maximum weight gain was 0.97kg at 29.9mg/d
n.studies=10, n.arms=27, N=2694, duration of median 4 [minimum 4 to maximum 12] weeks



Clozapine

The maximum weight gain was 3.75kg at 599.9mg/d
n.studies=1, n.arms=3, N=43, duration of 16 weeks



Haloperidol

The maximum weight gain was 0.73kg at 8.2mg/d
n.studies=12, n.arms=26, N=2044, duration of median 6 [minimum 4 to maximum 8] weeks

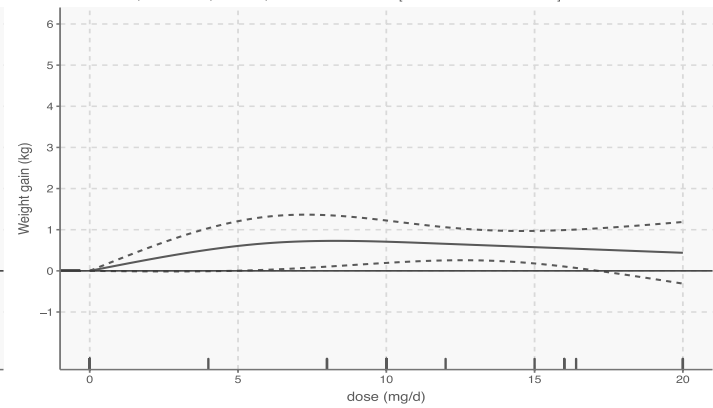


Figure 3: Courbes dose-réponse de plusieurs antipsychotiques issues de Wu H, Sifakis S, Hamza T, Schneider-Thoma J, Davis JM, Salanti G, Leucht S. Antipsychotic-Induced Weight Gain: Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Schizophr Bull. 2022 May 7;48(3):643-654. doi: 10.1093/schbul/sbac001. PMID: 35137229; PMCID: PMC9077426

Les courbes dose-réponse représentent les différences moyennes de prise de poids (en kg) selon qu'il y ait ou non exposition à une dose donnée du médicament. Les lignes pointillées représentent l'intervalle de confiance à 95%. L'axe des ordonnées représente les différences moyennes de prise de poids pour la courbe dose-réponse. L'axe des abscisses représente les dosages des antipsychotiques (6).

c. Privilégier la monothérapie

L'association de plusieurs antipsychotiques (a fortiori ayant individuellement un fort impact pondéral) tendrait logiquement à majorer la prise pondérale. D'ailleurs, dans l'essai mené par Essock et associés le relais vers une monothérapie a été à l'origine d'une perte de poids, en comparaison avec une poursuite du traitement polymédicamenteux par antipsychotiques (42).

Une exception existe : l'adjonction d'un traitement adjuvant par aripiprazole est une des stratégies efficaces dans le traitement ou la prévention d'une prise de poids sous olanzapine ou clozapine (cf III. A. 2. ii)

2. Interventions dès la constatation d'une prise de poids

a. Relais vers un traitement antipsychotique moins propice à la prise de poids

Dans la logique de ce qui est énoncé plus haut, dès la constatation de la prise de poids, une des interventions possibles pour tenter de la contrôler - si l'état clinique du patient le permet - est le recours ciblé à un traitement antipsychotique moins propice à la prise de poids.

Seul le relais de l'olanzapine vers l'aripiprazole a été à l'origine d'une perte pondérale statistiquement significative dans la littérature (43,44). Le relais de l'olanzapine vers d'autres molécules comme la risperidone, la perphenazine, la quétiapine ou la ziprasidone et des relais à partir d'autres spécialités que l'olanzapine ont engendré une perte de poids, néanmoins statistiquement non significative dans les essais menés (39,45,46). Sur le plan clinique, ces relais n'ont pas été associés à une aggravation de

la symptomatologie : il n'existait pas ou peu de différence dans les échelles permettant d'évaluer la sévérité des symptômes [PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) ou CGI (Clinical Global Impression)] entre les différents groupes (44–47). La revue systématique selon Cochrane de Mukundan (45) stipule une majoration de 2.52 points de la PANSS en cas de switch direct sans décroissance progressive du premier traitement et une majoration de 1.93 points en cas de décroissance et arrêt progressifs du premier antipsychotique. Ces valeurs ne sont pas statistiquement significatives (intervalle de confiance comprenant la valeur 0).

Dans le cadre du traitement ou pour limiter une prise pondérale débutante ou déjà installée, il convient également de viser la dose minimale efficace et de privilégier la monothérapie (à l'exception de l'aripiprazole).

b. Traitement adjuvant par metformine

La metformine est un traitement adjuvant efficace dans la prévention ou le traitement de la prise de poids sous n'importe quel traitement antipsychotique (48), évaluée à de nombreuses reprises (39,40,48–65) et faisant déjà l'objet de recommandations de prescription (40,48). Les plus récentes méta-analyses traitant la question rapportent une perte pondérale moyenne de 4,03 kg (IC95 % -5.78 à -2.28) (51) ou 3,01 kg, (IC95 %-4.22 à -1.83) (52) après 12 à 24 semaines de traitement.

Certains auteurs relèvent une plus grande taille d'effet pour les patients naïfs de traitement antipsychotique puis traités pour un premier épisode psychotique en comparaison des patients chroniques, traités de longue date (49) (50) (40). Chen et associés notent en revanche un retour au poids avant traitement par metformine après son interruption (60).

c. Cas particuliers de l'olanzapine et de la clozapine

En cas de prise de poids significative sous clozapine ou olanzapine, et dans le cas où un relais vers un traitement antipsychotique moins générateur de prise pondérale serait exclu et/ou que l'ajout de metformine serait impossible ou insuffisamment efficace, plusieurs options restent possibles. Les interventions évaluant ces dernières se sont avérées statistiquement significatives uniquement chez les patients traités par clozapine et/ou olanzapine.

i. Les analogues du GLP-1

L'ajout d'un traitement par analogues du GLP-1 est une intervention pharmacologique efficace dans le traitement de la prise de poids survenant sous certains traitements antipsychotiques (39,52,66,67). Selon les méta-analyses les plus récentes traitant la question, la perte pondérale moyenne obtenue par cette intervention après en moyenne 16 semaines est 3,71 kg (IC 95 % : - 4.99 à -2.44) (66) et de 3,23 kg (IC 95 % -5.47 à -0.96) (52). Les études relèvent une différence statistiquement significative entre l'intervention par analogue du GLP-1 et un placebo chez les seuls patients traités par olanzapine ou clozapine.

ii. L'aripiprazole

L'aripiprazole est un antipsychotique atypique parmi les moins vecteurs de prise pondérale. La co-prescription d'aripiprazole se confirme efficace dans la gestion de la prise de poids sous antipsychotique (39,40,50,68,69), mais exclusivement sous traitement par olanzapine ou clozapine (40).

iii. La fluvoxamine

Selon l'essai de Lu et associés, la prise pondérale sous clozapine serait significativement corrélée à la concentration plasmatique en norclozapine uniquement (et pas à celle en clozapine) (70). L'ajout d'un traitement par fluvoxamine semble être une intervention pharmacologique efficace pour prévenir et limiter la prise de poids sous clozapine dès son introduction (70,71), en majorant la concentration plasmatique de clozapine et en réduisant celle de norclozapine, responsable de la prise pondérale, sans que cela n'entraîne de changement vis-à-vis de l'activité antipsychotique. En revanche, aucun essai n'a à ce jour évalué l'efficacité de la fluvoxamine dans le traitement d'une prise de poids déjà installée et survenue après introduction de clozapine seule.

B. Interventions non recommandées, ayant un faible niveau de preuve ou une petite taille d'effet, peu évaluées, avec balance bénéfique/risque défavorable ou incluant des spécialités non disponibles en France

1. Interventions avec faible niveau de preuve, peu évaluées ou avec balance bénéfique/risque défavorable

a. Forme orodispersible

Arranz et associés, dans leur essai randomisé contrôlé ouvert incluant un faible nombre de sujets (autour de 20 par bras) sur 6 semaines, relèvent une moindre prise de poids pour les patients traités par olanzapine sous forme orodispersible que pour ceux traités par olanzapine en comprimés (72). Les auteurs font l'hypothèse d'un passage sublingual partiel lié à la forme orodispersible capable de court-circuiter la métabolisation gastro-intestinale et entraîner une différence de ratio entre principe actif

et métabolite, ayant des activités d'antagonisme des récepteurs périphériques 5-HT2 et 5-HT3 différentes. La différence entre la prise de poids lors du traitement par olanzapine en comprimé et celle lors du traitement par olanzapine en forme orodispersible pourrait également tenir à un profil pharmacodynamique périphérique différent.

b. Antagonistes des récepteurs NMDA

Les antagonistes des récepteurs NMDA ont de multiples indications. Les spécialités disponibles en France sont les suivantes : dextrométhorphan (antitussif), amantadine (antiparkinsonien et antiviral), kétamine (anesthésique général), mémantine (traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer de forme modérée et sévère). L'amantadine est la spécialité la plus évaluée de cette classe pharmaceutique. Une petite taille d'effet dans la prévention ou le traitement de la prise de poids sous antipsychotique a été mise en évidence dans deux méta-analyses (39,73).

c. Antihistaminiques anti-H2

Les antihistaminiques anti-H2 sont utilisés dans le traitement du reflux gastro-œsophagien et de l'ulcère gastro-duodéal. Les spécialités disponibles en France sont les suivants : cimetidine et famotidine. Les spécialités évaluées dans les différents essais sont les suivantes : nizatidine, famotidine et ranitidine. Certaines méta-analyses relèvent une efficacité minime des anti-H2 dans la prévention ou le traitement de la prise de poids sous antipsychotique (51,52), en revanche d'autres méta-analyses font état de résultats non significatifs (39,55).

d. Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline

Le bupropion indiqué uniquement dans le sevrage tabagique en France, a été efficace dans le traitement de la prise de poids induite par risperidone ou olanzapine dans un essai randomisé contrôlé en double aveugle (74). Il est à noter que cet essai ne contenait qu'une dizaine de patients par bras et a été mené sur une durée de 8 semaines.

e. Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Une méta-analyse sur les trois évaluant l'efficacité de la fluoxétine dans le traitement ou la prévention de la prise pondérale sous antipsychotique relève un effet minime, les résultats apportés par les deux autres méta-analyses n'étant pas significatifs (39,55).

f. Antiépileptiques

Le topiramate est indiqué en France principalement dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées en monothérapie ou en association à d'autres antiépileptiques. C'est l'une des thérapeutiques les plus évaluées dans le traitement ou la prévention de la prise pondérale sous antipsychotique. De nombreuses méta-analyses (39,40,50,52,55,57,75), et essais randomisés contrôlés (76,77) suggèrent une efficacité avec taille d'effet moyenne. Ils mettent toutefois en lumière une balance bénéfique/risque limitée par la présence d'effets indésirables (40,52), les plus cités étant des paresthésies, un ralentissement psychomoteur, une fatigue voire une sédation, des insomnies et des troubles cognitifs en particulier mnésiques (75). Une plus grande

taille d'effet a été observée chez les sujets traités par olanzapine, en comparaison avec ceux traités par risperidone et clozapine (75).

Le zonisamide est indiqué dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire nouvellement diagnostiquée, en monothérapie ou en association. L'adjonction de zonisamide semble être une intervention pharmacologique efficace dans le traitement ou la prévention d'un gain pondéral secondaire aux antipsychotiques, cela étant toutefois rapporté à un nombre limité d'essais et de sujets inclus (52,78).

g. Mélatonine

Dans leur essai incluant 18 patients par bras et limité à 8 semaines, Modabbernia et associés relèvent une efficacité de la mélatonine dans la prévention de la prise de poids sous olanzapine dans le traitement d'un premier épisode psychotique (79).

h. Berbérine

La berbérine est un alcaloïde produit par certains végétaux, disponible sous forme de complément alimentaire, qui pourrait être efficace dans le traitement de la prise de poids chez les patients schizophrènes traités par antipsychotiques selon l'étude de Chan et associés. Il est à noter que la berbérine peut exposer à des interactions médicamenteuses par le biais de son inhibition enzymatique des CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4 (80).

2. Spécialités non disponibles en France

a. Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline

La classe des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline n'est pas disponible en France. La reboxetine est la spécialité de cette classe thérapeutique la plus évaluée dans la prévention ou le traitement de la prise de poids sous antipsychotiques ; de nombreuses méta-analyses en suggèrent un effet bénéfique minime (40,50,51,55,57,81,82).

b. Association de traitements : antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline et antivertigineux

La betahistine est un antivertigineux qui, associé à la reboxetine, semble bénéfique dans le traitement ou la prévention de la prise pondérale sous traitement antipsychotique (51), en particulier par olanzapine (83). Un petit nombre d'essais, ayant inclus peu de patients, ont évalué cette intervention.

c. Association de traitements : antagoniste des opioïdes et olanzapine

Évaluée par des essais incluant un peu plus de 260 sujets par bras sur une durée de 24 semaines, l'adjonction d'un traitement par samidorphan - un nouvel antagoniste sélectif des récepteurs opioïdes - est une intervention pharmacologique efficace dans le traitement ou la prévention de la prise de poids sous olanzapine (51,84,85). Cette spécialité n'est pas disponible en France alors qu'une association fixe olanzapine et samidorphan a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) et commercialisée aux États-Unis depuis 2021.

d. Médicaments contre l'obésité à action centrale

La sibutramine commercialisée en France de 2001 à 2009, était indiquée comme traitement d'appoint dans le cadre d'un programme de contrôle pondéral, chez les patients présentant une obésité (indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m²), ou un surpoids (IMC supérieur ou égal à 27 kg/m²) en présence d'autres facteurs de risque liés à l'obésité tels qu'un diabète de type 2 ou une dyslipidémie. Elle agit comme inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Son AMM a été retirée en France à la suite d'une augmentation du risque de complications cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde) chez des personnes traitées. Plusieurs méta-analyses suggèrent une efficacité de cette spécialité dans le traitement de la prise de poids sous antipsychotiques (50,55,57). Mais les études sont peu nombreuses et ces méta-analyses en comportent un nombre limité, incluant un faible nombre de patients.

La d-fenfluramine est un amphétaminique anorexigène qui serait efficace dans le traitement ou la prévention de la prise pondérale sous traitements antipsychotiques, avec une taille d'effet moyenne. Cette spécialité a été retirée du marché en France en 1997 suite à la mise en évidence d'effets indésirables graves de type valvulopathies cardiaques et hypertension artérielle pulmonaire.

IV. Discussion

Cette revue systématique de la littérature sur les interventions pharmacologiques de gestion de la prise de poids sous APA a été menée dans l'objectif de proposer des recommandations cliniques actualisées à destination des professionnels de santé intervenants auprès de personnes avec TSS, sur la base de sa synthèse.

Celles-ci se composent de deux principaux axes :

- Le premier centré sur la surveillance de la prise de poids sous APA et les stratégies de prévention.
- Le second orienté sur le traitement de la prise de poids sous APA et ses modalités pratiques.

A. En pratique clinique : comment surveiller et prévenir la prise de poids sous antipsychotique ?

Les principales stratégies de prévention et de surveillance sont résumées dans l'infographie 1 « PREVENIR ».

1. Patients à risque

Prévenir la prise de poids, suppose d'identifier les patients à risque de prise de poids et ceux à risque cardiovasculaire, pour lesquels celle-ci serait particulièrement préjudiciable. Une recherche systématique des facteurs de risque de prise de poids et des facteurs de risque cardiovasculaire s'impose ainsi chez tous les patients avec TSS chez qui un traitement antipsychotique est envisagé.

a. Facteurs de risque de prise de poids

Les principaux facteurs de risque de prise de poids retenus parmi ceux mentionnés en partie I. 4. (13,27,28,31) sont détaillés sur l'infographie 1. Pour certains d'entre eux, les auteurs n'ont pas mentionné de seuil explicite utilisable en pratique clinique. Nous

les avons ainsi adaptés afin de donner des seuils indicatifs pour le clinicien, basés sur la littérature récente de ces concepts.

Certains sont intrinsèques aux patients :

- Jeune âge (en l'absence de seuil explicite stipulé par les auteurs, un âge inférieur à 25 ans pourrait être retenu)
- Sexe masculin
- Ethnie non caucasienne
- IMC < 27 kg/m²

D'autres facteurs de risque sont inhérents à leur pathologie psychique :

- Premier épisode psychotique
- Longue durée de psychose non traitée (le seuil de 6 mois pourrait être retenu en l'absence de précisions apportées par les auteurs)
- Diagnostic de schizophrénie indifférenciée (ne correspondant pas aux critères des types paranoïde, désorganisé ou catatonique selon le DSM-IV)
- Posologie d'antipsychotique(s) élevée. Les auteurs n'ont pas défini de seuil précis. Celui-ci pourrait théoriquement correspondre à la charge antipsychotique équivalente à la dose maximale administrable d'un antipsychotique en équivalent olanzapine, en l'occurrence 20 mg d'olanzapine par exemple.
- Faible insight
- Présence de comorbidités (non précisées)

D'autres enfin sont liés aux habitudes de vie :

- Mauvaises habitudes alimentaires. Celles-ci se sont pas définies par les auteurs mais elles pourraient correspondre à une alimentation composée principalement d'aliments (ultra)transformés, riches en graisses saturées, en

sucre et/ou en sel, pauvre en fruits, légumes et sources de fibres, s'éloignant des recommandations détaillées en 3. c.

- Manger au-delà d'une satiété complète
- Appétit augmenté
- Apport calorique élevé (sans précisions mais il pourrait s'agir d'un apport excessif par rapport aux besoins de la personne définis selon son métabolisme basal et son niveau d'activité physique)
- Vie en collectivité ou repas confectionnés par des tiers
- Faible niveau d'activité physique (sans mention de seuil mais de la même façon celui-ci pourrait correspondre à un seuil en dessous des recommandations qui sont de 30 minutes d'activités physiques dynamiques par jour)
- Interactions sociales limitées
- Tabagisme actif

b. Facteurs de risque cardiovasculaire

Il convient de rechercher systématiquement puis de traiter, le cas échéant, les facteurs de risque cardiovasculaire des patients à l'occasion de l'introduction d'un antipsychotique : âge, antécédents personnels cardio ou cérébro-vasculaires, antécédents coronariens familiaux, hypercholestérolémie, diabète, hypertension artérielle, proposer un accompagnement dans un sevrage tabagique.

Le syndrome d'apnée du sommeil, affectant 20 à 60 % des patients avec TSS, a été associé notamment à une augmentation du risque cardiovasculaire et à une plus grande sévérité des symptômes psychiatriques (86). En cas de symptômes évocateurs comme une somnolence (évaluée par exemple à l'aide de l'échelle d'Epworth), il

convient d'orienter les patients vers un centre du sommeil ou un médecin proposant des polygraphies ventilatoires.

2. Surveillances cliniques et biologiques

L'infographie 1 reprend les recommandations de surveillance des patients traités par antipsychotiques dictées par l'ANSM. Elles sont également détaillées dans le tableau I Recommandations pour la surveillance des patients traités par antipsychotiques de l'ANSM (36), ci-dessous. Elles s'appliquent pour tous les patients (y compris ceux sans facteurs de risque) et comprennent une mesure du poids, du périmètre abdominal et de la tension artérielle, un calcul de l'IMC, un dosage de la glycémie à jeun et une exploration d'anomalie lipidique.

Tableau 1 Recommandations pour la surveillance des patients traités par antipsychotiques

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

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

Celles-ci doivent s'adapter aux facteurs de risque métabolique et cardiovasculaire des patients : un patient hypertendu ou diabétique pourra par exemple bénéficier d'un suivi plus rapproché de certains paramètres et d'autres surveillances cliniques et paracliniques.

3. Prévenir dès l'introduction d'un traitement antipsychotique

a. Choix de la spécialité

Le choix de la spécialité d'antipsychotique qui sera prescrite au patient est particulièrement complexe et doit intégrer de nombreuses variables. Il se fait en considération de plusieurs facteurs dont les antécédents médicaux du patient :

- Neurologiques comme la maladie de Parkinson ou la maladie à corps de Lewy, tout type de cérébrolésion dont les AVC, l'épilepsie
- Hématologiques (devant un risque d'agranulocytose notamment avec la clozapine)
- Urologiques (hypertrophie ou adénome prostatique)
- Endocrinologiques (prolactinome)
- Ophtalmologiques (glaucome)
- Cardiovasculaires (syndrome du QT long)
- Gynécologiques (grossesse ou allaitement en cours, cancer du sein)
- Allergiques
- Dermatologiques (pathologies susceptibles d'être aggravées par la photosensibilité ou traitées par d'autres traitements photosensibilisants)
- Néphrologiques (insuffisance rénale chronique)
- Digestifs (insuffisance hépatocellulaire)
- Addictologiques (risque de majoration d'effets indésirables en association avec certains toxiques)

D'autres variables cliniques vont également déterminer le choix du traitement antipsychotique comme le type de symptomatologie psychotique, sa sévérité, la présence d'un risque de passage à l'acte auto ou hétéroagressif, les habitudes

personnelles ou institutionnelles des prescripteurs, l'âge du patient (un âge avancé expose à risque de chute par exemple), son état général, ses autres traitements médicamenteux et les possibles interactions médicamenteuses, sa profession (nécessité d'une certaine dextérité ou professions à risque s'agissant de la somnolence), son observance thérapeutique, l'existence d'un projet d'introduction de traitement à action prolongée interviennent pareillement dans ce choix.

Idéalement, le choix du traitement antipsychotique devrait également considérer l'impact métabolique des spécialités rapporté aux facteurs de risque du patient. Tous les patients, en particulier ceux à haut risque de prise de poids et/ou cardiovasculaire gagneraient à bénéficier, selon leur état et présentation clinique, d'un traitement antipsychotique à faible risque métabolique en première intention. Les risques (dont le risque cardiovasculaire et métabolique) et les bénéfices attendus du traitement pourront ainsi être hiérarchisés et considérés dans l'évaluation de sa balance bénéfique/risque, pouvant ainsi guider le prescripteur dans son choix.

L'infographie 1 comprend un schéma classant les spécialités du faible risque (haloperidol – neuroleptique ou antipsychotique typique (NLP), ziprasidone) au plus haut risque (olanzapine, clozapine).

Partant du risque le plus faible au risque le plus élevé, ce classement est le suivant : haloperidol (NLP) < ziprasidone (uniquement en ATU nominative en France) < aripiprazole < lurasidone < cariprazine (spécialités détentrices d'une AMM en France mais non commercialisées) < amisulpride < flupentixol (NLP) < risperidone et paliperidone < quétiapine < clozapine et olanzapine (6,7).

Chez un patient à haut risque de prise de poids et/ou cardiovasculaire, pour lequel un traitement à moindre risque métabolique serait particulièrement souhaitable, les deux seules options disponibles en France sont l'haloperidol (NLP) et l'aripiprazole. Dans certains cas de figure, après avoir pris en considération les différentes variables cliniques évoquées plus haut, la prescription d'haloperidol en première intention pourrait être envisageable si l'administration d'aripiprazole n'est pas possible. Dans tous les cas, la prescription d'aripiprazole sera privilégiée, et ceci particulièrement si des effets indésirables neurologiques pouvaient être délétères pour le patient sur le plan médical (maladie de Parkinson, à corps de Lewy) ou quotidien (professions à risque s'agissant de la somnolence, nécessitant une certaine dextérité ou souplesse, patient sportif ou très actif...).

Très efficace, l'olanzapine est toutefois la spécialité la plus risquée sur le plan métabolique – devant tous les autres antipsychotiques – avec la clozapine. Sa prescription en première intention devrait être réservée à certaines situations cliniques singulières : en cas de sévérité, de risque de mauvaise tolérance sur le plan neurologique par exemple, ou de contre-indication aux autres antipsychotiques.

b. Monothérapie et dose minimale efficace

Privilégier la monothérapie et viser la dose minimale efficace sont des stratégies permettant de prévenir et de limiter la prise de poids, dès l'introduction du traitement mais également à long terme (6,42). L'évolution des troubles des patients, en particulier leurs phases aiguës, oblige parfois les praticiens à prescrire plusieurs spécialités et/ou à majorer les posologies. Il est alors essentiel que le prescripteur

considère que le nombre de traitements antipsychotiques et l'augmentation de leur posologie sont positivement corrélés à la prise de poids et au risque métabolique.

Il est donc primordial de réévaluer systématiquement la posologie et l'indication des traitements antipsychotiques, y compris après leur augmentation posologique ou l'ajout d'un autre traitement dans le cadre d'une phase aiguë. La dose minimale efficace et la monothérapie antipsychotique doivent représenter un fil rouge dans le traitement des patients avec TSS, ou a minima un objectif vers lequel tendre. Une baisse posologique doit leur être proposée si leur état clinique est suffisamment stabilisé.

Les réductions de dose peuvent être très progressives afin d'éviter des symptômes psychotiques iatrogènes provoqués par la baisse du traitement (psychose d'hypersensibilité). Berna et associés (87) se sont intéressés à la déprescription des antipsychotiques dans la schizophrénie, correspondant à une réduction de posologie pouvant aller jusqu'à l'arrêt. Selon les auteurs, les meilleurs candidats à cette déprescription seraient les patients présentant une psychose cycloïde (phénotype issu de la classification des psychoses endogènes de Wernicke-Kleist-Leonhard). S'inspirant des travaux d'Horowitz et de son équipe (88), Berna et associés recommandent une décroissance lente au-dessus de la dose minimale efficace et la plus progressive possible en dessous de celle-ci afin de limiter le risque de survenue d'une psychose d'hypersensibilité.

La symptomatologie clinique du patient et l'évolution de ses symptômes peuvent aussi guider la conduite à tenir. Les traitements antipsychotiques dits « symptomatiques »

comme la loxapine ou la cyamemazine ont également un effet sur la prise de poids et leur diminution doit être envisagée en priorité.

c. Stratégies non pharmacologiques

L'introduction d'un traitement antipsychotique peut s'accompagner d'une information du patient quant au risque de prise de poids, de majoration de l'appétit et selon la spécialité prescrite d'une appétence accrue pour les denrées riches en graisses et en sucres.

Certains patients sauront se saisir de rappels des principales recommandations du Programme National Nutrition Santé (PNNS) sur l'alimentation et l'activité physique avant que leur soit éventuellement proposé un suivi diététique (89).

Les recommandations portant sur l'alimentation sont résumées dans l'infographie « Les recommandations sur l'alimentation, l'activité physique et la sédentarité » issue du PNNS et disponible en annexe. Elles sont les suivantes:

- Consommer au moins 5 fruits et légumes par jour
- Consommer des légumes secs au moins 2 fois par semaine
- Consommer une petite poignée de fruits à coques par jour
- Consommer une moins 1 féculent complet par jour
- Consommer 2 fois par semaine du poisson (gras et maigre par alternance)
- Consommer 2 produits laitiers par jour
- Privilégier la volaille et limiter les autres viandes à 500 g par semaine
- Privilégier l'huile de colza, de noix et d'olive s'agissant des matières grasses ajoutées qui peuvent être consommées tous les jours en petites quantités
- Privilégier le *fait maison*, les aliments de saison et produits localement, idéalement issus de l'agriculture biologique

- Limiter la charcuterie, les boissons sucrées, les aliments gras, salés, sucrés et ultra-transformés
- Limiter la consommation d'alcool à 2 verres maximum par jour, sans en consommer tous les jours

Les recommandations portant sur l'activité physique et la sédentarité sont :

- Au moins 30 minutes d'activités physiques dynamiques par jour
- Limiter le temps passé assis, idéalement marcher un peu toutes les 2 heures

L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) recommande la pratique d'activités physiques suivantes chez les adultes (90) :

- Activité cardiorespiratoire 30 minutes par jour d'activité d'intensité modérée à élevée au moins 5 jours, en évitant 2 jours consécutifs sans activité (marche, vélo, natation, travaux ménagers ou de jardinage...)
- Activité de renforcement musculaire des bras et des jambes 1 à 2 fois par semaine (vélo, gymnastique, musculation...)
- Activité d'assouplissement et de mobilité articulaire 2 à 3 fois par semaine (taï-chi, yoga, étirements...)

Ces recommandations sont résumées dans l'infographie « Activités physiques, nos recommandations pour les adultes » proposée par l'ANSES et disponible en annexe.

En tout état de cause, il est parfois judicieux de prescrire d'emblée à un patient le dispositif Sport Santé indiqué chez tous les patients atteints de troubles psychiques, indépendamment de leur poids.

PREVENIR

LA PRISE DE POIDS SOUS ANTIPSYCHOTIQUES

FACTEURS DE RISQUE DE PRISE DE POIDS

MODIFIABLES

- tabagisme actif
- IMC <27 kg/m²
- apport calorique élevé
- manger au-delà d'une satiété complète
- mauvaises habitudes alimentaires
- faible niveau d'activité physique
- interactions sociales limitées
- vie en collectivité ou repas confectionnés par des tiers
- faible insight

NON MODIFIABLES

- jeune âge
- sexe masculin
- ethnie non-caucasienne
- appétit augmenté
- premier épisode psychotique
- longue durée de psychose non traitée
- posologie d'antipsychotiques élevée
- diagnostic de schizophrénie indifférenciée
- présence de comorbidités

FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

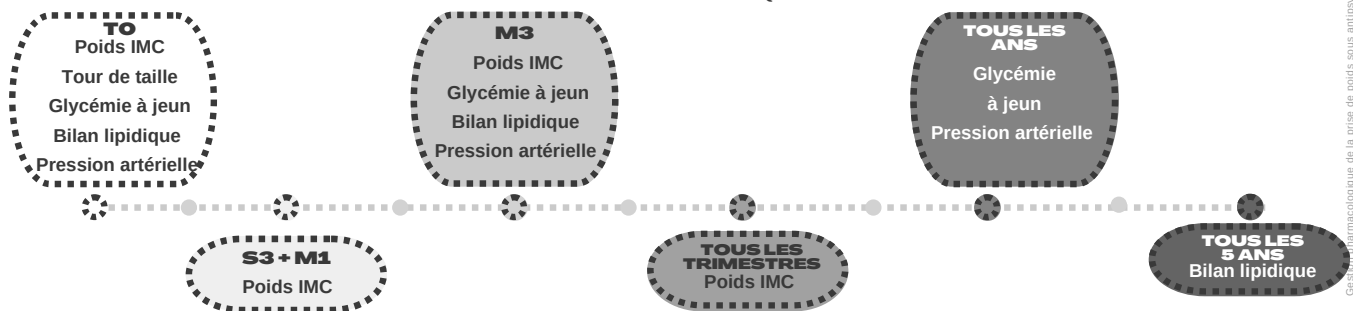
- obésité abdominale
- âge > 50 ans chez les hommes
- âge > 60 ans chez les femmes
- antécédents personnels d'accident vasculaire
- antécédents coronariens familiaux

- hypercholestérolémie
- hypertension artérielle
- diabète
- tabagisme

A traiter dès constatation

Sevrage si possible

RECOMMANDATIONS DE SURVEILLANCE DES PATIENTS TRAITÉS PAR ANTIPSYCHOTIQUES



CHOIX DU TRAITEMENT

Haloperidol
Ziprasidone
Aripiprazole
Lurasidone
Amisulpride
Flupentixol
Risperidone et Paliperidone
Quétiapine
Clozapine et Olanzapine

PREVENTION DE L'INTRODUCTION D'UN ANTIPSYCHOTIQUE

AVISER LE PATIENT

RAPPEL DES RHD

+/-
PRESCRIPTION DE SPORT SANTÉ

PRIVILEGIER LA MONOTHERAPIE

VISER LA DOSE MINIMALE EFFICACE

B. En pratique clinique : quand et comment traiter la prise de poids sous antipsychotique ?

Les principales interventions pharmacologiques de traitement de la prise de poids sont résumées dans les infographies 2 et 3 « TRAITER ».

1. Quand traiter ?

a. Évaluation du risque et des facteurs de risque

Pour des patients présentant un haut risque cardiovasculaire et/ou cumulant des facteurs de risque de prise de poids, l'évaluation préalable des conséquences de cette dernière pourra accélérer le passage de la phase de prévention à celle de traitement. D'ailleurs, pour ces mêmes patients, des mesures de prévention plus actives voire la mise en place d'un traitement antérieur à une prise de poids significative sont concevables.

Comme pour le choix de la spécialité, les différents risques et bénéfices attendus pourront être hiérarchisés. Plus une prise de poids s'annoncerait préjudiciable au patient ou risquée sur le plan cardiovasculaire, plus une attitude d'emblée active est préconisée. Par exemple, un patient à très haut risque cardiovasculaire (présentant une maladie cardiovasculaire documentée) pourrait se voir proposer une prise en charge intensive associant :

- Interventions pharmacologiques de prévention (idéalement choix d'une spécialité à moindre risque, à dose minimale efficace et en monothérapie),
- Interventions pharmacologiques de prévention « active » impliquant la prescription d'options initialement destinées au traitement (selon la spécialité prescrite et l'état du patient : relais vers une spécialité à moindre risque, fluvoxamine, aripiprazole, analogue du GLP-1 et/ou metformine avec la

clozapine, aripiprazole, analogue du GLP-1 et/ou metformine avec l'olanzapine, metformine avec tous les APA)

- Des mesures non pharmacologiques.

Ainsi, un patient souffrant d'une gonarthrose, limité dans la pratique d'une activité physique et proscrivant tout gain pondéral susceptible de l'aggraver, pourrait bénéficier d'une intervention pharmacologique de traitement d'emblée associée à celle de prévention et à des mesures hygiéno-diététiques.

D'autres éléments suggèrent la prescription initiale de mesures pharmacologiques « curatives » : la probabilité de faible adhésion à des mesures non pharmacologiques, celle de poursuite du traitement au long cours, le choix du patient ou encore, le risque de rupture thérapeutique en cas de prise de poids importante.

b. Quantification de la prise de poids

La littérature permet d'identifier 3 seuils de prise de poids susceptible d'exposer à un risque de gain pondéral considérable à moyen et/ou long terme (29,30) :

≥ 5 % de leur poids prétraitement en 1 mois,

≥ 2 kg à la troisième semaine (en particulier pour l'olanzapine) ou

≥ 7 % du poids prétraitement à tout moment.

Ces seuils peuvent notamment guider les praticiens dans l'identification du moment où introduire une thérapeutique active afin de limiter cette prise de poids ultérieure ou traiter celle qui s'amorce. Quels que soient les facteurs de risque antérieurs, si un patient franchit l'un de ces seuils, il convient d'envisager une ou plusieurs des différentes options thérapeutiques décrites ci-après (partie 2.)

c. Interventions non pharmacologiques

Le traitement pharmacologique de la prise de poids sous antipsychotiques doit idéalement faire suite à des moyens de prévention et à des stratégies non pharmacologiques notamment centrées sur l'hygiène de vie, les habitudes et régime alimentaires et l'activité physique (38,39). Cette démarche serait applicable à tous les patients, avant toute prise de poids et indépendamment de leurs facteurs de risque.

En cas d'échec, de résultats insuffisants (comme en témoignerait par exemple le franchissement d'un des seuils susmentionnés), de refus ou de difficultés à investir ces stratégies, plusieurs options thérapeutiques pharmacologiques peuvent être envisagées.

2. Comment traiter ?

a. Relais vers un antipsychotique à moindre risque de prise de poids

Lors d'une prise de poids sous un traitement antipsychotique - a fortiori à haut risque métabolique comme l'olanzapine – une première option peut être de proposer le relais vers un autre traitement antipsychotique à moindre risque métabolique.

Cependant, notre revue révèle que seul le relais de l'olanzapine vers l'aripiprazole a été à l'origine d'une perte pondérale statistiquement significative (43,44). Les autres relais de l'olanzapine vers la risperidone, la perphenazine, la quétiapine ou la ziprasidone ou partant d'autres spécialités ont engendré une perte de poids, toutefois non significative statistiquement dans les essais menés (39,45,46). Sur le plan clinique, ces relais n'ont pas été associés à une aggravation de la

symptomatologie avec pas ou peu de différence dans les échelles permettant d'évaluer la sévérité des symptômes PANSS ou CGI entre les différents groupes (44–47). Prudence est tout de même requise puisqu'en pratique clinique, tout changement thérapeutique (en particulier de l'ordre du switch) peut exposer à une décompensation psychiatrique.

Cette revue ne permet pas de proposer de recommandations quant au délai avant lequel il serait envisageable de débiter un tel relais. Le choix de prévoir ce type de changement et le délai avant lequel l'envisager devrait reposer sur une évaluation de la balance bénéfique/risque, tenant compte des durées, posologies et quantités de traitement(s) qui ont été nécessaires à la stabilisation des symptômes, d'une éventuelle résistance aux traitements, de la présence de décompensations passées et de leur nombre, de la présence de symptômes résiduels et de leur sévérité, d'antécédents de passage à l'acte auto ou hétéroagressifs ou d'actes médico-légaux, de l'insight du patient et de sa capacité à alerter en cas de début de recrudescence symptomatique ou de la présence d'un entourage aidant, du risque de cicatrice sociale et psychique d'une nouvelle décompensation. Dans des situations où le risque serait supérieur aux bénéfices attendus, les autres options pharmacologiques sont à privilégier.

b. Ajout de metformine

Une deuxième option thérapeutique pour traiter la prise de poids sous antipsychotiques peut être l'ajout de metformine au traitement.

La metformine est un antidiabétique oral de la famille des biguanides. Elle diminue la résistance à l'insuline, augmente l'utilisation du glucose dans les tissus périphériques (foie et muscle squelettique) et diminue la gluconéogenèse hépatique sans induire d'hypoglycémies (91). Le mécanisme d'action complexe de la metformine n'est pour l'instant que partiellement élucidé. Dans le foie, la mitochondrie est une cible de la metformine qui participe à la régulation de la production hépatique de glucose. Au niveau intestinal, elle augmente l'utilisation du glucose par les entérocytes, la recirculation des acides biliaires et la sécrétion du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) par les cellules L entéro- endocrines (92). Contrairement à d'autres antidiabétiques, la metformine n'entraîne pas de gain de poids voire génère une perte pondérale chez les patients obèses (93). Les principales hypothèses de cet effet sur le poids sont la diminution de l'insulinémie et un possible effet anorexigène propre (94), entre autres via une augmentation des taux circulants de growth différenciation factor 15 (GDF15) et indépendamment de son action hypoglycémisante (92).

Il s'agit là du traitement oral recommandé en première intention dans le diabète de type 2 dans de nombreux pays, y compris en France. La metformine a une AMM en France, seule ou en association, pour le traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Son association (hors AMM) est possible avec tous les traitements antipsychotiques et efficace dans le traitement ou la limitation d'un gain pondéral (39,40,48–65), aux mêmes posologies que celles prescrites dans le cadre du diabète de type 2. Les modalités de prescription de la metformine, ses principales contre-indications et effets

indésirables sont détaillées dans l'infographie 3 « TRAITER, la metformine », rédigée à l'aide de l'outil numérique du dictionnaire Vidal (95).

Elle est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Acidose métabolique aiguë (lactique, acidocétose diabétique)
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale : déshydratation, infection grave ou incapacité à arrêter le traitement dans ces situations
- Infarctus du myocarde récent
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)
- Insuffisance hépatocellulaire
- Intoxication alcoolique aiguë ou éthylisme chronique
- Insuffisance respiratoire
- Insuffisance cardiaque en décompensation

Les troubles gastro-intestinaux comme les nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit constituent les principaux effets indésirables de la metformine. Ils surviennent généralement lors de l'instauration du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. Ils peuvent amener à espacer les paliers de majoration de posologie lors de l'introduction.

Dans la majorité des essais et méta-analyses évaluant la metformine dans la gestion de la prise du poids sous APA, il n'existait pas de différence significative dans les taux d'arrêt du traitement ou de tolérance entre les groupes placebo et metformine malgré la présence d'effets indésirables gastro-intestinaux néanmoins légers et transitoires (39,40,48–65).

Le schéma d'introduction du Vidal (95) propose de débiter avec 500 mg matin et soir pendant les repas, à majorer par pallier de 500 mg toutes les 1 à 2 semaines selon la tolérance digestive jusqu'à 1 000 mg matin et soir soit 2 000 mg par jour.

c. Cas particuliers de l'olanzapine et de la clozapine, sans relais thérapeutiques possibles

i. Ajout d'aripiprazole

L'ajout d'aripiprazole à un traitement par olanzapine ou clozapine est une intervention pharmacologique efficace (39,40,50,68,69) sur la prise de poids en lien avec ces traitements. Son efficacité pourrait tenir entre autres à son profil d'affinité modérée à élevée pour les récepteurs D2 (dont il est agoniste partiel) et 5HT1A (dont l'antagonisme serait plutôt pourvoyeur de perte d'appétit) et son affinité faible voire très faible pour les récepteurs muscariniques, H1 et 5HT2C (dont l'antagonisme est plutôt associé à une majoration de l'appétit). Ses propriétés d'agonisme partiel des récepteurs 5HT2C pourraient également y jouer un rôle.

Différentes posologies comprises entre 5 et 15 mg ont été prescrites dans les essais évaluant cette intervention, sans qu'il soit possible d'en extraire de recommandation claire. Dans ce contexte, débiter à une dose minimale de 5 mg à réévaluer, à adapter à la tolérance et à l'efficacité s'impose comme l'option la plus raisonnable.

L'adjonction d'aripiprazole est associée à certains effets indésirables comme de l'anxiété, une akathisie, des céphalées et nausées ayant affecté individuellement jusqu'à 15 % des patients traités dans les essais menés (39,68,69). L'association de deux antipsychotiques arborant un profil d'affinité et d'antagonisme/agonisme distincts

aux différents neurotransmetteurs pourrait laisser craindre une moindre efficacité sur le plan psychiatrique. Ces associations de traitement n'ont pas été à l'origine d'aggravation sur ce plan d'après les recommandations de la British Association for Psychopharmacology (BAP) (40).

ii. Ajout d'un analogue du GLP-1

Les analogues du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) sont des traitements antidiabétiques injectables non insuliniques, indiqués en France dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, en monothérapie, et ce, dès lors que l'utilisation de la metformine est déclarée inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications.

Sont disponibles en France les spécialités suivantes : exenatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide. Pour l'instant, seules des formes injectables sous-cutanées journalières (liraglutide), bi-journalières (exenatide) ou hebdomadaires (dulaglutide, semaglutide) sont disponibles et commercialisées en France. Le semaglutide existe sous forme de comprimés par voie orale à administration journalière (RYBELSUS) mais n'a pas encore été commercialisé en France. SAXENDA, une spécialité à base de liraglutide, dispose d'une indication en France dans le contrôle du poids, dans un contexte d'obésité [indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m²], ou de surpoids (IMC supérieur ou égal à 27 kg/m²) uniquement en présence d'au moins un facteur de comorbidité de type prédiabète ou diabète de type 2, hypertension, dyslipidémie ou syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Sa prescription n'est néanmoins pas éligible à un remboursement par la Sécurité sociale.

Depuis juillet 2022, WEGOVY, une spécialité à base de semaglutide d'administration sous-cutanée hebdomadaire, dispose d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM dans le contrôle du poids, en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique, chez des adultes en situation d'obésité morbide (IMC initial ≥ 40 kg / m²), en l'absence d'alternative thérapeutique et en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids (hypertension artérielle traitée, dyslipidémie traitée, maladie cardiovasculaire établie, syndrome d'apnée du sommeil appareillé). Sa prescription est réservée aux professionnels et structures impliqués dans la prise en charge de l'obésité des niveaux de recours 2 et 3 [médecin spécialiste de l'obésité (médecin nutritionniste) et exerçant en partenariat avec les autres professionnels concernés par l'obésité, SSR spécialisés en « gastro-entérologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition » centres spécialisés de l'obésité (CSO) ou les centres hospitaliers universitaires (CHU)] (96).

Les analogues du GLP-1 miment l'action du GLP-1, qui est une incrétine, à savoir une hormone peptidique qui potentialise l'effet du glucose sur la sécrétion d'insuline. Cette incrétine est sécrétée par les cellules épithéliales L de l'iléon et du colon au cours de la prise alimentaire, en réponse à l'absorption de glucose ou d'acides gras par les capillaires mésentériques. Le GLP-1 est le plus fort agent stimulateur de la sécrétion d'insuline, dont l'action insulinothropique est strictement dépendante de l'augmentation du métabolisme du glucose par la cellule β . La sécrétion d'insuline n'est donc stimulée qu'en cas d'hyperglycémie, prévenant ainsi tout risque d'hypoglycémie. Il diminue également la sécrétion du glucagon, ralentit la vidange gastrique, diminue la prise alimentaire en augmentant la satiété, favorise l'augmentation de la masse β des îlots de Langerhans et la différenciation cellulaire (97) (98). Par ailleurs, les récepteurs du

GLP-1 du système nerveux central sont localisés dans l'hypothalamus, impliqué dans la régulation de la prise alimentaire. Le GLP-1 stimulerait directement les neurones POMC/CART et inhiberait indirectement le neuropeptide Y et l'agouti-related peptide (AgRP), réduisant la sensation de faim et augmentant celle de satiété. Ces effets entraîneraient une réduction des apports caloriques et par conséquent faciliteraient la perte pondérale (99).

L'adjonction d'un traitement par analogue du GLP-1 (hors AMM) est une stratégie efficace dans le traitement d'un gain pondéral sous olanzapine ou clozapine (39,52,66,67), aux mêmes posologies que dans le traitement du diabète. Les modalités de prescription des analogues du GLP-1, les principaux effets indésirables et contre-indications sont détaillés dans l'infographie 3 « TRAITER ». Ils sont contre-indiqués en cas de maladie gastro-intestinale sévère, d'antécédent ou de risque de pancréatite (patients éthyliques chroniques par exemple) ou chez des patients à risque de dénutrition (population gériatrique en particulier) et ne sont actuellement pas recommandés en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min).

Plusieurs spécialités peuvent être utilisées. Le liraglutide est une spécialité à administration sous-cutanée journalière. Dans le traitement du diabète, il est recommandé de débiter à 0,6 mg une fois par jour pendant 1 semaine puis d'augmenter de 0,6 mg par semaine jusqu'à une posologie de 3 mg par jour. Le semaglutide est une spécialité à administration sous-cutanée hebdomadaire. Dans le traitement du diabète, il est recommandé de débiter à une dose de 0,25 mg une fois par semaine pendant 4 semaines puis 0,5 mg par semaine. Dans le cadre du contrôle du poids, la posologie de Wegovy peut aller jusqu'à 2,4 mg par semaine. Le dulaglutide

est une spécialité à administration sous-cutanée hebdomadaire. Dans le traitement du diabète, il est recommandé de prescrire 0,75 mg, une fois par semaine.

Les principaux effets indésirables sont des troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales. Ils tendent à s'atténuer au fil du temps mais peuvent conduire à l'arrêt du traitement chez certains patients. Dans cette revue, le principal effet indésirable mentionné est la nausée [Number Needed to Harm 3.8, affectant 50 à 60 % des patients traités dans les essais (39,66,67)].

iii. Adjonction de fluvoxamine en association avec la clozapine dès son introduction

Cette intervention s'inscrit plutôt dans une forme de prévention active puisqu'elle implique l'introduction liminaire de fluvoxamine concomitamment à celle de clozapine, préalablement à une prise de poids secondaire. Il serait également envisageable d'introduire la fluvoxamine dans un second temps mais cette intervention n'a pas encore fait l'objet d'essais dédiés.

La fluvoxamine est un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et puissant inhibiteur enzymatique du cytochrome P450 1A2 (CYP1A2). La clozapine est métabolisée en N-desmethylozapine (norclozapine) par le CYP1A2 (et CYP3A4) et en clozapine N-oxide par le CYP3A4 (100). La co-prescription de clozapine et de fluvoxamine, par le biais de son inhibition enzymatique du CYP1A2, entraîne une majoration de la concentration plasmatique de clozapine et du ratio clozapine/norclozapine (101–103) et permet ainsi de prévenir et limiter la prise de poids sous clozapine dès son introduction (70,71), celle-ci étant significativement

corrélée à la concentration plasmatique en norclozapine uniquement (et pas à celle en clozapine) (70).

L'infographie 3 « TRAITER » propose des modalités de prescription de cette association, sur la base des articles inclus et traitant la question dans cette revue systématique de la littérature et du guide de l'utilisation de la clozapine du gouvernement canadien (104).

Ces modalités sont les suivantes : débiter à une posologie de 25 mg de fluvoxamine associée à une réduction de posologie de la clozapine de 50 % de celle qui aurait été prescrite en l'absence d'association avec la fluvoxamine ou de celle déjà prescrite. Une première clozapinémie pourra être prévue à 10 jours du début du traitement en amont d'une augmentation de la posologie à 50 mg de fluvoxamine.

Des modifications thérapeutiques ultérieures, notamment relatives aux posologies de clozapine pourront être guidées par d'autres clozapinémies. Il est à noter que cette association pourrait majorer les risques de sédation et d'hypotension orthostatique, invitant à la prudence et à une surveillance adéquate. Elle expose également à un risque de majoration des concentrations d'autres médicaments métabolisés par le CYP1A2. De manière générale, des précautions doivent être prises en cas d'antécédents d'accès (hypo)maniaque, d'épilepsie, de troubles de la coagulation, d'hypertension intraoculaire, d'antécédents ou de présence d'idées suicidaires, d'insuffisance hépatique ou rénale et chez le sujet âgé (105).

La fluvoxamine pourrait également augmenter la demi-vie de la clozapine, réduisant le risque d'effet de fin de dose et induisant un effet protecteur chez les patients ayant des difficultés d'observance, notamment lors d'une prise quotidienne unique (104).

C. Suggestions de prise en charge dans quelques situations cliniques

Outre la situation clinique, le choix des stratégies à proposer ou prescrire devra intégrer le choix du patient, ses craintes quant à une éventuelle prise de poids et le risque d'inobservance thérapeutique et ses conséquences en cas d'apparition d'une prise de poids.

1. Chez tous les patients

Indépendamment de leurs facteurs de risque, tous les patients devraient se voir proposer :

- Une surveillance clinico-biologique adaptée (en collaboration ou non avec le médecin traitant)
- Une spécialité idéalement à moindre risque métabolique, à dose minimale efficace et en monothérapie, dont l'indication pourra être régulièrement réévaluée. L'olanzapine étant parmi les deux spécialités à plus haut risque métabolique, sa prescription en première intention devrait être réservée à certaines situations cliniques (en cas de sévérité ou de risque de mauvaise tolérance sur le plan neurologique par exemple).
- Des mesures non pharmacologiques : un rappel des recommandations du PNNS sur le plan alimentaire, de celles de l'ANSES sur le plan de l'activité physique et éventuellement la prescription de Sport Santé (possible chez tous les patients).

2. Chez les patients à haut risque de prise de poids sans facteurs de risque cardiovasculaire

Pour les patients à haut risque de prise de poids, plusieurs cas de figure sont possibles selon leur capacité à investir les mesures non pharmacologiques proposées.

- En cas de bon investissement des mesures non pharmacologiques et d'efficacité de celles-ci, il est possible de se restreindre aux mesures de prévention susmentionnées sans autres mesures pharmacologiques d'emblée.
- En cas d'observance insuffisante des stratégies non pharmacologiques, d'incapacité à les adopter, d'inefficacité ou d'efficacité insuffisante de celles-ci (notamment franchissement du seuil de prise de poids de 2 kg en 3 semaines ou $\geq 5\%$ du poids prétraitement en 1 mois ou $\geq 7\%$ du poids prétraitement à tout moment), il semble envisageable de proposer l'ajout de metformine.

3. Chez les patients à risque cardiovasculaire plus ou moins à risque de prise de poids

Chez les patients à risque sur le plan cardiovasculaire (ayant préalablement 1 ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire), le prescripteur pourrait proposer d'emblée une intervention pharmacologique « curative ». La probabilité d'une très bonne observance des mesures non pharmacologiques (patient déjà sportif par exemple) et leur efficacité prolongée peuvent de la même façon qu'en partie 2. faire reporter ou écarter cette option.

4. Chez les patients traités par olanzapine sans alternatives possibles

Chez les patients traités par olanzapine sans alternatives thérapeutiques possibles, la conduite à tenir pourra varier selon le risque cardiovasculaire et/ou de prise de poids. De façon générale, malgré un faible niveau de preuve, proposer une forme orodispersible n'engendrerait, a priori, pas de risque par rapport aux comprimés et pourrait potentiellement limiter la prise de poids (72).

- Chez les patients sans risques particuliers, selon leur observance des mesures non-pharmacologiques, un traitement par metformine pourra ou non s'envisager.
- Chez les patients à haut risque de prise de poids, la metformine pourrait être prescrite d'emblée.
- Chez les patients à risque sur le plan cardiovasculaire, il pourrait être concevable de prescrire d'emblée l'aripiprazole en association ou un analogue du GLP-1 par exemple en cas d'insulinorésistance voire de diabète de type 2 préalable à l'introduction du traitement antipsychotique. De plus amples évaluations de l'efficacité et de la tolérance des analogues du GLP-1 dans le traitement ou la prévention de la prise de poids sous antipsychotique paraissent nécessaires avant de pouvoir en proposer une prescription en pratique courante.
- En cas d'installation ou de progression de la prise de poids (franchissement d'un seuil) malgré des mesures non-pharmacologiques et pharmacologiques, tout particulièrement chez les patients à haut risque cardiovasculaire, il est possible de prévoir un changement d'intervention pharmacologique voire une association de plusieurs de ces interventions (par exemple aripiprazole

+ metformine ou aripiprazole + analogue du GLP-1). L'association de plusieurs de ces mesures n'a pas été évaluée dans la littérature sur le plan de l'efficacité et de la tolérance et pourrait exposer à un plus grand risque d'effets indésirables.

5. Chez les patients traités par clozapine sans alternative possible

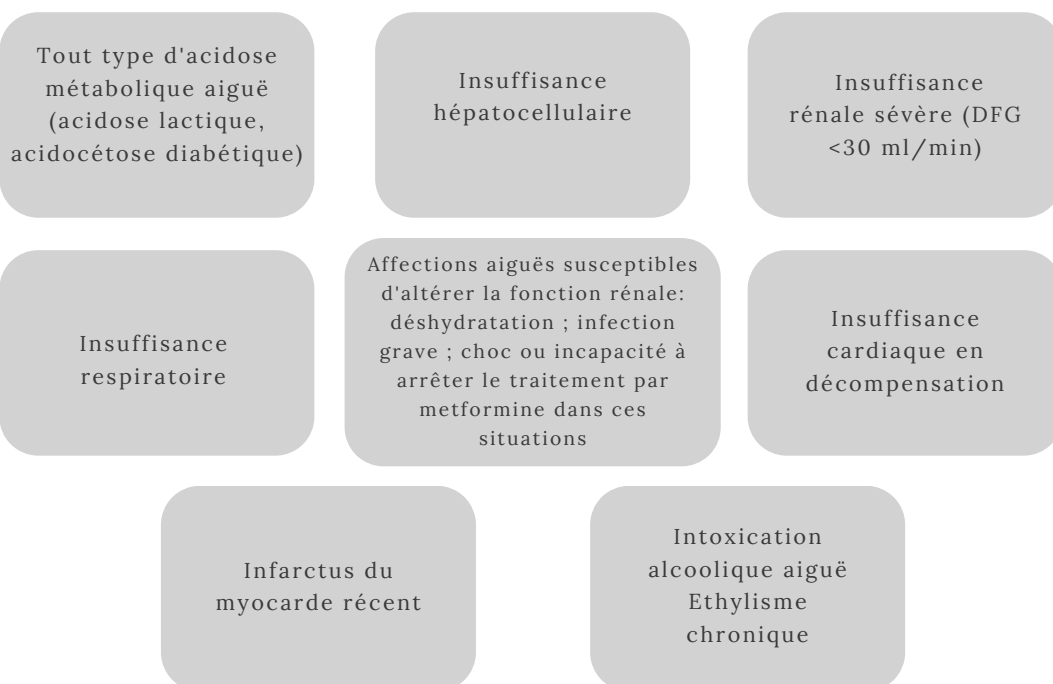
Chez les patients traités par clozapine, la co-prescription de fluvoxamine d'emblée pourrait être une option intéressante, en particulier chez les sujets à haut risque de prise de poids ou à risque sur le plan cardiovasculaire. De plus amples évaluations de l'efficacité et de la tolérance de cette association dans le traitement ou la prévention de la prise de poids sous clozapine semblent nécessaires avant de pouvoir en proposer une prescription en pratique courante.

De la même façon, en cas d'installation ou de progression de la prise de poids (en particulier franchissement d'un seuil) malgré des mesures non-pharmacologiques et pharmacologiques, tout particulièrement chez les patients à haut risque cardiovasculaire, il est possible de prévoir un changement d'intervention pharmacologique voire une association de plusieurs de ces interventions (par exemple aripiprazole + metformine ou analogue du GLP-1 ou fluvoxamine + metformine ou analogue du GLP-1). L'association de plusieurs de ces mesures n'a pas été évaluée dans la littérature sur le plan de l'efficacité et de la tolérance et pourrait exposer à un plus grand risque d'effets indésirables.

TRAITER, LA METFORMINE DANS LA PRÉVENTION/ LE TRAITEMENT DE LA PRISE DE POIDS SOUS ANTIPSYCHOTIQUES

AVEC QUELS TRAITEMENTS L'ASSOCIER?
Association possible avec tous les traitements
antipsychotiques

CONTRE-INDICATIONS



PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit.

Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas.

COMMENT PRESCRIRE (hors AMM)



Débuter à 500mg matin et soir pendant les repas



Augmenter par pallier de 500mg toutes les 1 à 2 semaines selon tolérance digestive



Objectif: 1000mg matin et soir

TRAITER

LA PRISE DE POIDS

SOUS ANTIPSYCHOTIQUES

QUAND TRAITER?

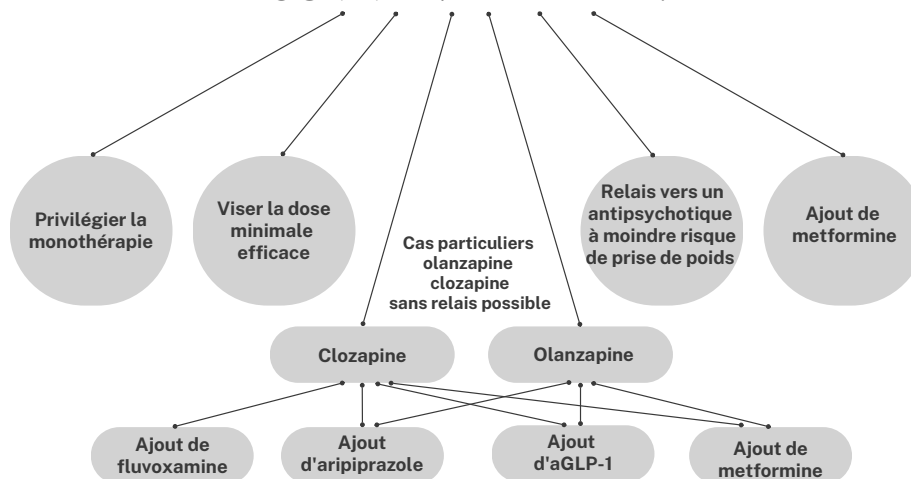
PREVENTION "ACTIVE"

- Patients à risque de prise de poids
- Patients présentant déjà des facteurs de risque cardiovasculaire
- Refus ou incapacité à respecter les mesures non pharmacologiques

TRAITEMENT

- Prise de poids $\geq 5\%$ du poids prétraitement en 1 mois ou ≥ 2 kg en 3 semaines
- Prise de poids significative $\geq 7\%$ du poids initial
- Échec, résultats insuffisants ou refus de prise en charge non pharmacologique

COMMENT TRAITER?



COMMENT PRESCRIRE?

(hors AMM)

Analogues du GLP-1

liraglutide	semaglutide	dulaglutide
Journalière	Hebdomadaire	Hebdomadaire
0,6mg une fois par jour pendant 1 semaine puis augmenter de 0,6mg par semaine jusqu'à 3,0 mg par jour	0,25mg une fois par semaine pendant 4 semaines puis 0,5mg	0,75mg une fois par semaine

Principaux effets indésirables: Nausée, diarrhée, vomissement, douleur abdominale

Contre-indications: maladie gastro-intestinale sévère, pancréatite

Non recommandés: personnes âgées, IRC avec DFG <30mL/min

Aripiprazole

Posologie: 5 à 15mg par jour.

Débuter à 5mg, à adapter selon efficacité et tolérance

Principaux effets indésirables: akathisie, somnolence, symptômes extra-pyramidaux

Contre-indications: association avec agoniste dopaminergique

Fluvoxamine

en association avec clozapine

Posologie: 25mg par jour de fluvoxamine le soir associés à une réduction de posologie de clozapine de 50%, clozapinémie à 10 jours puis augmentation de la fluvoxamine à 50mg avec clozapinémies ultérieures régulières

Effets indésirables: risque de majoration de la sédation et de l'hypotension orthostatique

Contre-indications: celles de la clozapine et de la plupart des ISRS

V. Conclusion

La prise de poids sous antipsychotiques concerne 50 à 55 % des patients atteints de troubles du spectre de la schizophrénie (TSS). Celle-ci altère leur qualité de vie, réduit leur espérance de vie par le biais de conséquences métaboliques et cardiovasculaires, entrave leur observance thérapeutique et, à terme, le contrôle de leurs symptômes.

L'objectif de notre thèse était conséquemment de dégager, de valoriser et de « métaboliser » les grands messages cliniques et pratiques, issus d'une synthèse de la littérature récente traitant de la prise de poids sous antipsychotiques et de sa gestion chez lesdits patients. Partant, nous nous proposons d'établir des *modalités structurées* de prise en charge de cette problématique majeure par les praticiens et les prescripteurs, voire de préfigurer un *algorithme*. Nous avons donc procédé à une revue systématique de la littérature selon ces principaux critères :

- Évaluation d'une intervention pharmacologique, incluant une mesure du poids avant et après intervention,
- Chez des patients âgés de plus de 18 ans ayant un diagnostic établi selon les classifications internationales (CIM ou DSM) de schizophrénie, trouble schizoaffectif ou premier épisode psychotique,
- Sous la forme de méta-analyses, revues systématiques, recommandations de bonnes pratiques, essais randomisés contrôlés incluant au moins 10 patients par bras, avec résultats statistiquement significatifs ($p < 0.05$),
- Publiés entre le 01/01/1990 et le 01/12/2022

Trois infographies en formalisent notamment les grandes orientations, à destination des praticiens et prescripteurs.

Cette revue systématique de la littérature nous a permis d'identifier et de formaliser plusieurs stratégies de prévention et de traitement de la prise de poids sous antipsychotiques chez les patients avec TSS.

Les principales options de prévention de la prise de poids préconisent ainsi :

- D'identifier les patients à risque de prise de poids selon
 - o leurs facteurs de risque intrinsèques (jeune âge, sexe masculin...);
 - o leur pathologie psychique (premier épisode psychotique, longue durée de psychose non traitée, ...);
 - o leur habitus de vie (mauvaises habitudes alimentaires, faible niveau d'activité physique, interactions sociales limitées...).
- De repérer les patients à risque sur le plan cardiovasculaire ;
- D'appliquer les recommandations de surveillance clinique et biologique ;
- De prendre conjointement en considération le risque métabolique des spécialités antipsychotiques et les facteurs de risques des patients lors de leur prescription ;
- De privilégier la monothérapie et viser la dose minimale efficace.

Pour les patients à haut risque métabolique ou cardiovasculaire et/ou ayant gagné $\geq 5\%$ de leur poids prétraitement en 1 mois, ≥ 2 kg à la troisième semaine ou $\geq 7\%$ du poids prétraitement à tout moment, après refus, échec ou résultats insuffisants des interventions non pharmacologiques, il convient d'envisager des stratégies de traitement de ce gain pondéral. Plusieurs options issues de notre revue de la littérature s'offrent, le cas échéant, aux prescripteurs. Ainsi, l'adjonction d'un traitement par metformine (hors AMM) est-elle compatible avec tous les traitements antipsychotiques et pourrait être systématiquement proposée chez ces patients, en l'absence de contre-

indication. La substitution d'une spécialité à haut risque métabolique par une spécialité à moindre risque, autre option, s'avère efficace dans la gestion du gain pondéral dès lors que l'état clinique du patient le permet. Enfin, dans les cas particuliers de traitement par olanzapine et clozapine sans relais possible, plusieurs alternatives (hors AMM) sont envisageables : l'adjonction d'aripiprazole, d'un analogue du GLP-1 ou de fluvoxamine en association avec la clozapine.

Nous savons combien la prise de poids agit sur l'état de santé et la qualité de vie des patients sous antipsychotiques. Ses conséquences directes et indirectes suggèrent de systématiquement intégrer aux prescriptions et pratiques des médecins spécialistes ou généralistes cette problématique. Vigilance, prévention et traitement de la prise de poids gagneraient à être mieux connus des médecins et des professionnels de santé intervenant auprès des patients avec TSS. Nous avons donc intégré l'ensemble des grands messages de notre revue à un algorithme de la gestion du poids sous antipsychotiques chez les patients atteints de TSS, synthétisant les deux grands volets de prévention et de traitement pour tous les professionnels de santé amenés à intervenir auprès de ces patients.

Notre travail constitue une première étape dans la synthèse et la communication de bonnes pratiques cliniques à destination de la communauté médicale, au profit des patients avec TSS. Nous espérons de sa diffusion un impact clinique nourri, et à son tour valorisé. Cette démarche de recherche met en exergue des axes de gestion clinique pragmatique de la prévention et de la gestion de la prise de poids sous antipsychotiques chez les patients atteints de TSS. Cette lecture et cette posture cliniques permettant d'appréhender et d'en mieux gérer les effets indésirables, elles

enrichissent et complètent la qualité du soin et de l'accompagnement dans leur complexité. Sans doute est-ce là, non pas seulement l'objectif de cette thèse, mais l'une de nos motivations à la mener.

enrichissent et complètent la qualité du soin et de l'accompagnement dans leur complexité. Sans doute est-ce là, non pas seulement l'objectif de cette thèse, mais l'une de nos motivations à la mener.

VU

Strasbourg, le 9 juillet 2023

Le président du jury de thèse

Professeur Fabrice BERNA



VU et approuvé

Strasbourg, le 19 JUL. 2023

Le Doyen de la Faculté de

Médecine, Médecine et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBLIA



Annexes

Infographie 4: Recommandations de l'ANSES sur l'activité physique



ACTIVITÉS PHYSIQUES

Nos recommandations pour les adultes

Activer ses activités physiques aide à maintenir un poids corporel sain, à améliorer le bien-être et le sommeil, permet de maintenir un risque d'accidents domestiques suffisamment faible et favorise l'hygiène de vie. Il est recommandé à chaque adulte en bonne santé et à l'aise de pratiquer une activité physique régulière afin de prévenir les pathologies. Seul ou accompagné, toutes les occasions sont bonnes pour bouger !



ACTIVITÉ PHYSIQUE CARDO-RESPIRATOIRE

30 minutes par jour d'activité physique d'intensité modérée à élevée (essoufflement faible à élevé) au moins 5 jours par semaine, en évitant 2 jours consécutifs sans activité.

Marche, marche nordique, natation, vélo, randonnée, escalade, randonnée équestre, sports nautiques, etc.



RENFORCEMENT MUSCULAIRE

Sessions de renforcement musculaire des bras et des jambes, 1 à 2 fois par semaine.

Sans équipement, rampe, molette d'épauliers, port de charges lourdes, patères, etc.



ASSOUPLISSEMENT ET MOBILITÉ ARTICULAIRE

Ce type d'exercices d'assouplissement et de mobilité articulaire est recommandé 2 à 3 fois par semaine, précédés d'un échauffement musculaire. Arrêter en cas de sensation d'inconfort ou de raideur.

Stretching, yoga, étirements.



L'échauffement musculaire est important dans toutes les activités. Si vous reprenez l'exercice physique après un long arrêt, faites-le progressivement. Réduisez la sédentarité, c'est-à-dire votre temps passé en position assise ou allongée. Pensez à interrompre ces périodes toutes les 90 à 120 minutes par une activité de 5 minutes.

www.anses.fr

Cette infographie est en licence Creative Commons : attribution, non d'utilisation commerciale, pas de modification. 

Infographie 5: Recommandations sur l'alimentation, l'activité physique et la sédentarité du PNNS

PROGRAMME NATIONAL NUTRITION SANTÉ
2019-2023

AXE 2

Les recommandations sur l'alimentation,
l'activité physique et la sédentarité

AUGMENTER



Les légumes secs

Au moins 2 fois par semaine car ils sont naturellement riches en fibres



Les fruits & légumes
frais, surgelés ou en conserve

Au moins 5 par jour, par exemple 3 portions de légumes et 2 fruits



Les fruits à coques

Une petite poignée par jour car ils sont riches en oméga-3



L'activité physique

Au moins 30 minutes d'activités physiques dynamiques par jour



Le fait maison

ALLER VERS



Le pain complet
les pâtes et le riz complets,
la sémoule complète

Au moins 1 féculent complet par jour car ils sont naturellement riches en fibres



Les aliments de saison et
produits localement



Une consommation de
poissons gras et de poissons
maigres en alternance

2 fois par semaine, dont 1 poisson gras (sardine, maquereau, hareng, saumon)



Le bio



L'huile de colza, de noix
et d'olive

Les matières grasses ajoutées peuvent être consommées tous les jours en petites quantités. Privilégiez l'huile de colza, de noix et d'olive



Les produits
laitiers

Les produits laitiers 2 produits laitiers (lait, yaourts, fromage blanc) par jour

RÉDUIRE



La charcuterie

Limiter la charcuterie à 150g par semaine



Les produits sucrés
gras, salés

Il est recommandé de limiter les boissons sucrées, les aliments gras, sucrés, salés et ultra-transformés



Les produits salés

Il est recommandé de réduire sa consommation de sel



L'alcool

Pour réduire les risques, il est recommandé de limiter sa consommation à deux verres par jour maximum et de ne pas consommer d'alcool tous les jours



La viande (porc, bœuf,
veau, mouton, agneau, abats)

Privilégier la volaille, et limiter les autres viandes à 500g par semaine



Les produits avec un
Nutri-Score D et E



Le temps passé assis

Ne restez pas assis trop longtemps, prenez le temps de marcher un peu toutes les 2h

Bibliographie

1. Elsevier Masson SAS [Internet]. [cité 29 mai 2023]. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux | Livre | 9782294739293. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/dsm-5-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux-9782294739293.html>
2. Principaux repères sur la schizophrénie [Internet]. [cité 20 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
3. Flahaut J. Anniversaire. La découverte des neuroleptiques et ses conséquences. *Rev Hist Pharm.* 1993;81(296):85-8.
4. A C. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* [Internet]. sept 1988 [cité 20 juill 2023];1(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3075131/>
5. Stahl SM. Chapter 5: Antipsychotic agents. In: *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. p. 173-80.
6. Wu H, Siafis S, Hamza T, Schneider-Thoma J, Davis JM, Salanti G, et al. Antipsychotic-Induced Weight Gain: Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull.* 7 mai 2022;48(3):643-54.
7. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 1 janv 2020;7(1):64-77.
8. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol.* févr 2012;8(2):114-26.
9. Peritogiannis V, Tsouli S, Zafiris S, Pappas D, Mavreas V. Metabolic syndrome and the use of antipsychotics. *Ann Gen Psychiatry.* 28 févr 2006;5(1):S269.
10. ANAES2007_guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: http://www.cercle-d-excellence-psy.org/fileadmin/cep_files/ANAES2007_guide_ald23_schizophr_juin_07
11. Manu P, Dima L, Shulman M, Vancampfort D, De Hert M, Correll CU. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatr Scand.* août 2015;132(2):97-108.
12. Baptista T, Zárate J, Joobor R, Colasante C, Beaulieu S, Páez X, et al. Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics. *Curr Drug Targets.* avr 2004;5(3):279-99.
13. Singh R, Bansal Y, Medhi B, Kuhad A. Antipsychotics-induced metabolic alterations: Recounting the mechanistic insights, therapeutic targets and pharmacological alternatives. *Eur J Pharmacol.* 5 févr 2019;844:231-40.
14. Baptista T, ElFakih Y, Uzcátegui E, Sandia I, Tálamo E, Araujo de Baptista E, et al. Pharmacological management of atypical antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs.* 2008;22(6):477-95.
15. Baptista T, Kin NMKNY, Beaulieu S, de Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry.* nov 2002;35(6):205-19.
16. Huang J, Kang D, Zhang F, Yang Y, Liu C, Xiao J, et al. Probiotics Plus Dietary Fiber Supplements Attenuate Olanzapine-Induced Weight Gain in Drug-Naïve First-Episode Schizophrenia Patients: Two Randomized Clinical Trials. *Schizophr Bull.* 1 juill 2022;48(4):850-9.

17. Buyse M, Aparicio T, Guilmeau S, Goïot H, Sobhani I, Badot A. Effets paracrines de la leptine produite par l'estomac. *médecine/sciences*. 1 févr 2004;20(2):183-8.
18. Panariello F, Polsinelli G, Borlido C, Monda M, De Luca V. The Role of Leptin in Antipsychotic-Induced Weight Gain: Genetic and Non-Genetic Factors. *J Obes*. 2012;2012:572848.
19. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. juin 2017;16(2):163-80.
20. Afzal M, Siddiqi N, Ahmad B, Afsheen N, Aslam F, Ali A, et al. Prevalence of Overweight and Obesity in People With Severe Mental Illness: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 25 nov 2021;12:769309.
21. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. *Annu Rev Med*. 2015;66:297-309.
22. Hamer M, Batty GD. Association of body mass index and waist-to-hip ratio with brain structure: UK Biobank study. *Neurology*. 5 févr 2019;92(6):e594-600.
23. van den Broek N, Treur JL, Larsen JK, Verhagen M, Verweij KJH, Vink JM. Causal associations between body mass index and mental health: a Mendelian randomisation study. *J Epidemiol Community Health*. août 2018;72(8):708-10.
24. Nguyen JCD, Killcross AS, Jenkins TA. Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Front Neurosci [Internet]*. 2014 [cité 15 juin 2023];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2014.00375>
25. At R, Vs M, A C, I G, Dj M, Mk H. The Complex Relationship between Antipsychotic-Induced Weight Gain and Therapeutic Benefits: A Systematic Review and Implications for Treatment. *Front Neurosci [Internet]*. 22 janv 2018 [cité 13 oct 2022];11. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29403343/>
26. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res*. 1 janv 2004;66(1):51-7.
27. Treuer T, Pendlebury J, Lockman H, Bushe C, Karagianis J, Raskin J, et al. Weight gain risk factor assessment checklist: overview and recommendation for use. 2011;
28. Xiang YT, Wang CY, Ungvari GS, Kreyenbuhl JA, Chiu HFK, Lai KYC, et al. Weight changes and their associations with demographic and clinical characteristics in risperidone maintenance treatment for schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. juin 2011;44(4):135-41.
29. Lipkovich I, Jacobson JG, Hardy TA, Hoffmann VP. Early evaluation of patient risk for substantial weight gain during olanzapine treatment for schizophrenia, schizophreniform, or schizoaffective disorder. *BMC Psychiatry*. 15 sept 2008;8:78.
30. Vandenberghe F, Gholam-Rezaee M, Saigí-Morgui N, Delacrétaz 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*. nov 2015;76(11):e1417-1423.
31. Vázquez-Bourgon J, Gómez-Revuelta M, Mayoral-van Son J, Labad J, Ortiz-García de la Foz V, Setién-Suero E, et al. Pattern of long-term weight and metabolic changes after a first episode of psychosis: Results from a 10-year prospective follow-up of the PAFIP program for early intervention in psychosis cohort. *Eur Psychiatry*. 16 août 2022;65(1):e48.
32. Andreassen OA, Djurovic S, Thompson WK, Schork AJ, Kendler KS, O'Donovan MC, et al. Improved Detection of Common Variants Associated with Schizophrenia by Leveraging Pleiotropy with Cardiovascular-Disease Risk Factors. *Am J Hum Genet*. 7 févr 2013;92(2):197-209.
33. Andreassen OA, McEvoy LK, Thompson WK, Wang Y, Reppe S, Schork AJ, et al. Identifying Common Genetic Variants in Blood Pressure Due to Polygenic Pleiotropy With

Associated Phenotypes. Hypertension [Internet]. avr 2014 [cité 5 août 2023]; Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02077>

34. Harris LW, Guest PC, Wayland MT, Umrana Y, Krishnamurthy D, Rahmoune H, et al. Schizophrenia: Metabolic aspects of aetiology, diagnosis and future treatment strategies. *Psychoneuroendocrinology*. 1 juin 2013;38(6):752-66.

35. map-antipsychotiques.pdf [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/07/map-antipsychotiques.pdf>

36. ANSM [Internet]. [cité 15 juin 2023]. Actualité - Antipsychotiques : rappel des mesures de suivi cardio-métabolique. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/antipsychotiques-rappel-des-mesures-de-suivi-cardio-metabolique>

37. Marine LP. Surveillance biologique du syndrome métabolique après initiation d'un traitement par antipsychotique : étude à partir de données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie. Nantes: Université de Nantes; 2019.

38. Overview | Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2014 [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>

39. Vancampfort D, Firth J, Correll CU, Solmi M, Siskind D, De Hert M, et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. févr 2019;18(1):53-66.

40. Cooper SJ, Reynolds GP, Barnes T, England E, Haddad P, Heald A, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 août 2016;30(8):717-48.

41. American Psychiatric Association, éditeur. Weight gain. In: *The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. Third edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2021. p. 79.

42. Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, McEvoy JP, Rojas I, Jackson C, et al. Effectiveness of Switching From Antipsychotic Polypharmacy to Monotherapy. *Am J Psychiatry*. juill 2011;168(7):702-8.

43. Barak Y, Aizenberg D. Switching to aripiprazole as a strategy for weight reduction: a meta-analysis in patients suffering from schizophrenia. *J Obes*. 2011;2011:898013.

44. Newcomer JW, Campos JA, Marcus RN, Breder C, Berman RM, Kerselaers W, et al. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. *J Clin Psychiatry*. juill 2008;69(7):1046-56.

45. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 [cité 25 mai 2022];(12). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006629.pub2/full?highlight=Abstract=weight%7Cantipsychotic%7Cantipsychot>

46. Rosenheck RA, Davis S, Covell N, Essock S, Swartz M, Stroup S, et al. Does switching to a new antipsychotic improve outcomes? Data from the CATIE Trial. *Schizophr Res*. janv 2009;107(1):22-9.

47. Novick D, Haro JM, Suarez D, Marques-Teixeira J, Naber D. Clinical consequences of switching antipsychotic drugs in outpatients with schizophrenia: 36-month results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study. *Int Clin Psychopharmacol*. juill 2008;23(4):203-8.

48. Fitzgerald I, O'Connell J, Keating D, Hynes C, McWilliams S, Crowley EK. Metformin in the management of antipsychotic-induced weight gain in adults with psychosis: development

of the first evidence-based guideline using GRADE methodology. *Evid Based Ment Health*. févr 2022;25(1):15-22.

49. de Silva VA, Suraweera C, Ratnatunga SS, Dayabandara M, Wanniarachchi N, Hanwella R. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 3 oct 2016;16(1):341.

50. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, Yoshida K, Mimura M, Fleischhacker WW, et al. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. nov 2014;40(6):1385-403.

51. Agarwal SM, Stogios N, Ahsan ZA, Lockwood JT, Duncan MJ, Takeuchi H, et al. Pharmacological interventions for prevention of weight gain in people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 3 oct 2022;10:CD013337.

52. Wang Y, Wang D, Cheng J, Fang X, Chen Y, Yu L, et al. Efficacy and tolerability of pharmacological interventions on metabolic disturbance induced by atypical antipsychotics in adults: A systematic review and network meta-analysis. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. sept 2021;35(9):1111-9.

53. Siskind DJ, Leung J, Russell AW, Wysoczanski D, Kisely S. Metformin for Clozapine Associated Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(6):e0156208.

54. Liu Z, Zheng W, Gao S, Qin Z, Li G, Ning Y. Metformin for treatment of clozapine-induced weight gain in adult patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Shanghai Arch Psychiatry*. 25 déc 2015;27(6):331-40.

55. Choi YJ. Efficacy of adjunctive treatments added to olanzapine or clozapine for weight control in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:970730.

56. Praharaj SK, Jana AK, Goyal N, Sinha VK. Metformin for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. mars 2011;71(3):377-82.

57. Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. juin 2010;35(7):1520-30.

58. de Silva VA, Dayabandara M, Wijesundara H, Henegama T, Gunewardena H, Suraweera C, et al. Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain in a South Asian population with schizophrenia or schizoaffective disorder: A double blind, randomized, placebo controlled study. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 déc 2015;29(12):1255-61.

59. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ, Stewart DD, LaVange L, Ray N, et al. Metformin for Weight Loss and Metabolic Control in Overweight Outpatients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Am J Psychiatry*. sept 2013;170(9):1032-40.

60. Chen CH, Huang MC, Kao CF, Lin SK, Kuo PH, Chiu CC, et al. Effects of adjunctive metformin on metabolic traits in nondiabetic clozapine-treated patients with schizophrenia and the effect of metformin discontinuation on body weight: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. mai 2013;74(5):e424-430.

61. Wu RR, Jin H, Gao K, Twamley EW, Ou JJ, Shao P, et al. Metformin for Treatment of Antipsychotic-Induced Amenorrhea and Weight Gain in Women With First-Episode Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. août 2012;169(8):813-21.

62. Wang M, Tong J hua, Zhu G, Liang G ming, Yan H fei, Wang X zhen. Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res*. juin 2012;138(1):54-7.

63. Carrizo E, Fernández V, Connell L, Sandia I, Prieto D, Mogollón J, et al. Extended

release metformin for metabolic control assistance during prolonged clozapine administration: a 14 week, double-blind, parallel group, placebo-controlled study. *Schizophr Res.* août 2009;113(1):19-26.

64. Wu RR, Zhao JP, Guo XF, He YQ, Fang MS, Guo WB, et al. Metformin Addition Attenuates Olanzapine-Induced Weight Gain in Drug-Naive First-Episode Schizophrenia Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry.* mars 2008;165(3):352-8.

65. Baptista T, Rangel N, Fernández V, Carrizo E, El Fakih Y, Uzcátegui E, et al. Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: A multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res.* 1 juill 2007;93(1):99-108.

66. Siskind D, Hahn M, Correll CU, Fink-Jensen A, Russell AW, Bak N, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* févr 2019;21(2):293-302.

67. Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, Jespersen HR, Jakobsen MI, Svensson CK, et al. Effect of Liraglutide Treatment on Prediabetes and Overweight or Obesity in Clozapine- or Olanzapine-Treated Patients With Schizophrenia Spectrum Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 1 juill 2017;74(7):719-28.

68. Whitney Z, Procyshyn RM, Fredrikson DH, Barr AM. Treatment of clozapine-associated weight gain: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* avr 2015;71(4):389-401.

69. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, Landsberg W, Dewaele P, McQuade RD, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* sept 2010;13(8):1115-25.

70. Lu ML, Lane HY, Lin SK, Chen KP, Chang WH. Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry.* juin 2004;65(6):766-71.

71. Lu ML, Chen TT, Kuo PH, Hsu CC, Chen CH. Effects of adjunctive fluvoxamine on metabolic parameters and psychopathology in clozapine-treated patients with schizophrenia: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res.* mars 2018;193:126-33.

72. Arranz B, San L, Dueñas RM, Centeno M, Ramirez N, Salavert J, et al. Lower weight gain with the orally disintegrating olanzapine than with standard tablets in first-episode never treated psychotic patients. *Hum Psychopharmacol.* janv 2007;22(1):11-5.

73. Zheng W, Wang S, Ungvari GS, Ng CH, Yang XH, Gu YH, et al. Amantadine for Antipsychotic-Related Weight Gain: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychopharmacol.* juin 2017;37(3):341-6.

74. Weizman S, Shelef A, Bloemhof Bris E, Stryjer R. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bupropion Add-on to Olanzapine or Risperidone in Overweight Individuals With Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 1 déc 2021;41(6):629-31.

75. Goh KK, Chen CH, Lu ML. Topiramate mitigates weight gain in antipsychotic-treated patients with schizophrenia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2 janv 2019;23(1):14-32.

76. Narula PK, Rehan HS, Unni KES, Gupta N. Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res.* 1 mai 2010;118(1):218-23.

77. Ko YH, Joe SH, Jung IK, Kim SH. Topiramate as an Adjuvant Treatment With Atypical Antipsychotics in Schizophrenic Patients Experiencing Weight Gain. *Clin Neuropharmacol.* août 2005;28(4):169-75.

78. Ghanizadeh A, Nikseresht MS, Sahraian A. The effect of zonisamide on antipsychotic-associated weight gain in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Schizophr Res.* 1 juin 2013;147(1):110-5.
79. Modabbernia A, Heidari P, Soleimani R, Sobhani A, Roshan ZA, Taslimi S, et al. Melatonin for prevention of metabolic side-effects of olanzapine in patients with first-episode schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res.* juin 2014;53:133-40.
80. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « la sécurité d'utilisation de plantes contenant de la berbérine dans la composition des compléments alimentaires » [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0095.pdf>
81. Zheng W, Li XB, Shi ZM, Yang XH, Cai DB, Ng CH, et al. Adjunctive Reboxetine for Schizophrenia: Meta-analysis of Randomized Double-blind, Placebo-controlled Trials. *Pharmacopsychiatry.* janv 2020;53(1):5-13.
82. Kishi T, Mukai T, Matsuda Y, Moriwaki M, Iwata N. Efficacy and safety of noradrenalin reuptake inhibitor augmentation therapy for schizophrenia: a meta-analysis of double-blind randomized placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res.* nov 2013;47(11):1557-63.
83. Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A, Levi A, Weizman R, Weizman A. Reducing antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia: a double-blind placebo-controlled study of reboxetine–betahistine combination. *Psychopharmacology (Berl).* 1 avr 2013;226(3):615-22.
84. Meyer JM, Simmons A, Jiang Y, Graham C, Yagoda S, McDonnell D. Olanzapine/samidorphane combination consistently mitigates weight gain across various subgroups of patients. *CNS Spectr.* 13 oct 2022;1-4.
85. Correll CU, Newcomer JW, Silverman B, DiPetrillo L, Graham C, Jiang Y, et al. Effects of Olanzapine Combined With Samidorphan on Weight Gain in Schizophrenia: A 24-Week Phase 3 Study. *Am J Psychiatry.* déc 2020;177(12):1168-78.
86. Giles JJ, Ling I, McArdle N, Bucks RS, Cadby G, Singh B, et al. Obstructive Sleep Apnea Is Treatable With Continuous Positive Airway Pressure in People With Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. *Schizophr Bull.* 28 sept 2021;48(2):437-46.
87. Berna F, Schorr B, Dormegny-Jeanjean LC, Clauss-Kobayashi J, Bregeon E, Causin JB, et al. Réduire ou arrêter les antipsychotiques dans la schizophrénie, une pure folie ? *Inf Psychiatr.* 2023;99(4):219-27.
88. Horowitz MA, Jauhar S, Natesan S, Murray RM, Taylor D. A Method for Tapering Antipsychotic Treatment That May Minimize the Risk of Relapse. *Schizophr Bull.* 1 juill 2021;47(4):1116-29.
89. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cité 23 juin 2023]. Programme national nutrition santé (PNNS) - Professionnels. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/le-programme-national-nutrition-sante/article/programme-national-nutrition-sante-pnns-professionnels>
90. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2017 [cité 13 août 2023]. Infographie Activités Physiques - Adultes. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/infographie-activit%C3%A9s-physiques-adultes>
91. McIntyre HD, Ma A, Bird DM, Paterson CA, Ravenscroft PJ, Cameron DP. Metformin increases insulin sensitivity and basal glucose clearance in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Aust N Z J Med.* oct 1991;21(5):714-9.
92. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Données récentes sur le mécanisme d'action de la metformine dans le diabète de type 2. *Médecine Mal Métaboliques.* nov 2021;15(7):648-60.
93. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study*

(UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl.* 12 sept 1998;352(9131):854-65.

94. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss - PMC [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6520185/>

95. VIDAL [Internet]. [cité 20 juin 2023]. Metformine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/metformine-2339.html>

96. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 août 2023]. WEGOVY (sémaglutide) - Obésité. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3359590/fr/wegovy-semaglutide-obesite

97. Burcelin R, Hosokawa M. Le GLP-1 en thérapeutique. *Médecine Thérapeutique Endocrinol.* 3 déc 2001;3(5):382-9.

98. Gautier JF, Choukem SP. Les incrétines. *Nutr Clin Métabolisme.* 1 juin 2008;22(2):59-65.

99. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists - PMC [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8189979/>

100. Eiermann B, Engel G, Johansson I, Zanger UM, Bertilsson L. The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine. *Br J Clin Pharmacol.* nov 1997;44(5):439-46.

101. Fabrazzo M, La Pia S, Monteleone P, Mennella R, Esposito G, Pinto A, et al. Fluvoxamine increases plasma and urinary levels of clozapine and its major metabolites in a time- and dose-dependent manner. *J Clin Psychopharmacol.* déc 2000;20(6):708-10.

102. Lu ML, Lane HY, Chen KP, Jann MW, Su MH, Chang WH. Fluvoxamine reduces the clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry.* août 2000;61(8):594-9.

103. Olesen OV, Linnet K. Fluvoxamine-Clozapine drug interaction: inhibition in vitro of five cytochrome P450 isoforms involved in clozapine metabolism. *J Clin Psychopharmacol.* févr 2000;20(1):35-42.

104. Bilodeau I, Breault AS, Couillard N, Fortier L, Garant M, Lesueur C, et al. Guide d'utilisation de la clozapine.

105. VIDAL [Internet]. [cité 14 août 2023]. Fluvoxamine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/fluvoxamine-10101.html>

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine
maïeutique et sciences de la santé
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : DE ANDRADE-BINDEZ Prénom : Joanne

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

à Strasbourg, le 17 juillet 2023

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :

Introduction : Les antipsychotiques atypiques (APA) ont un meilleur profil de tolérance sur les symptômes extrapyramidaux et l'hyperprolactinémie et sont dorénavant prescrits en première intention, préférablement aux antipsychotiques de 1ère génération mais génèrent plus de prise de poids. Celle-ci affecte une majorité des patients atteints de troubles du spectre de la schizophrénie traités par antipsychotiques ; elle altère leur qualité de vie, entrave leur observance thérapeutique et le contrôle de leurs symptômes. Ses conséquences métaboliques et cardiovasculaires réduisent leur espérance de vie.

Objectif : Dégager les grands messages cliniques et pratiques de prévention et de traitement pharmacologique de la prise de poids sous antipsychotiques et en faire une synthèse clinique à destination des prescripteurs.

Méthode : 56 articles ont été sélectionnés à partir d'une revue systématique de la littérature, incluant des méta-analyses, des recommandations tirées de revues systématiques, des revues systématiques et des essais randomisés majoritairement contrôlés en double aveugle, publiés entre le 01/01/1990 et le 01/12/2022, portant sur des patients âgés de plus de 18 ans, atteints d'un trouble du spectre de la schizophrénie.

Résultats : Les principales options de prévention préconisent d'identifier les patients à risque de prise de poids et sur le plan cardiovasculaire, de prendre conjointement en considération le risque métabolique des spécialités et les facteurs de risque des patients lors de leur prescription, de privilégier la monothérapie et de viser la dose minimale efficace.

Les stratégies de traitement pharmacologique possibles et efficaces tiennent à la substitution d'une spécialité à haut risque métabolique par une spécialité à moindre risque, à l'adjonction de metformine et dans les cas particuliers de l'olanzapine et la clozapine, à la co-prescription d'aripiprazole, d'analogues du GLP-1 ou de fluvoxamine avec la clozapine.

Conclusion : Les conséquences directes et indirectes de la prise de poids sur l'altération de l'état de santé et de la qualité de vie des patients traités par antipsychotiques, suggèrent de systématiquement intégrer aux prescriptions et pratiques des médecins spécialistes ou généralistes cette problématique. Ce travail constitue une première étape dans la synthèse et la communication de bonnes pratiques cliniques à travers 3 infographies. Celles-ci synthétisent les axes de prévention et de traitement au profit des professionnels de santé, notamment les prescripteurs d'APA.

Rubrique de classement : Psychiatrie

Mots-clés : Prise de poids – antipsychotique – schizophrénie – premier épisode psychotique

Président : Professeur Fabrice BERNA

Assesseurs : Docteur Benoît SCHORR

Docteur Jacqueline SCHOLTKA

Docteur Laurent MEYER

Docteur Thibault BAHOUAGNE

Adresse de la faculté : 4 Rue Kirschleger, 67000 Strasbourg